

66-

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

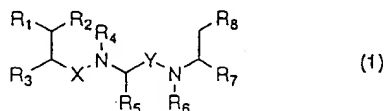
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07K 5/078, A61K 38/06	A1	(11) 国際公開番号 WO00/17231 (43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/05215 (22) 国際出願日 1999年9月24日(24.09.99) (30) 優先権データ JP 特願平10/307784 1998年9月24日(24.09.98) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 松岡宏治(MATSUOKA, Hiroharu)[JP/JP] 佐藤 勉(SATO, Tsutomu)[JP/JP] 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Sizuoka, (JP) (74) 代理人 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: ETHYLAMINE DERIVATIVES (54) 発明の名称 エチルアミン誘導体 <div style="text-align: center;"> </div> <p>(1)</p> (57) Abstract Ethylamine derivatives represented by general formula (1), which act as motilin receptor antagonists and so forth and are therefore useful as drugs; hydrates of the same; pharmaceutically acceptable salts thereof; and drugs containing these compounds as the active ingredient, wherein R ₁ is phenyl or the like; R ₂ is hydrogen or the like; R ₃ is hydrogen or the like; R ₄ is hydrogen or the like; R ₅ is alkyl or the like; R ₇ is hydrogen or the like; and R ₆ is a heterocyclic group or the like.		

(57)要約

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用なエチルアミン誘導体を提供することである。

本発明により、一般式(1)



(式中、 R_1 はフェニル基など、 R_2 は、水素原子など、 R_3 は水素原子など、 R_4 は水素原子など、 R_5 はアルキル基など、 R_7 は水素原子など、 R_8 は複素環などを表わす。)で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩およびこうした化合物を有効成分として含有する医薬が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ベルギー・ファン	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GN ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GW キニア・ビサウ	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GR キリシヤ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BS ベラルーシ	HR クロアチア	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HU ハンガリー	ML マリ	TR トルコ
CF 中央アフリカ	ID インドネシア	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	IE アイルランド	MR モリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IL イスラエル	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IN インド	MX メキシコ	US 米国
CM カメルーン	IS アイスランド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IT イタリア	NL オランダ	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	JP 日本	NO ノルウェー	YC ニュー・ジーランド
CU キューバ	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国		
DK デンマーク			

明細書

エチルアミン誘導体

5 技術分野

本発明は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用な、エチルアミン誘導体に関するものである。

背景技術

- 10 消化管ホルモンの1つであるモチリンは、22個のアミノ酸からなる直鎖のペプチドであり、ヒトを含む哺乳動物の消化管運動を調節していることはよく知られている。外因性に与えたモチリンは、ヒトおよびイヌにおいて空腹期伝播性収縮 (Interdigestive Migrating Contractions, IMC) と同様な収縮を引き起こし、胃排出を促進することが報告され
- 15 ている (Itoh et al., Scand. J. Gastroenterol., 11, 93-110 (1976); Peeters et al., Gastroenterology 102, 97-101 (1992))。そのため、モチリンアゴニストであるエリスロマイシン誘導体が消化管運動機能促進剤として開発が進められている (Satoh et al., J. Pharmacol. Exp.
- 20 Therap., 271, 574-579 (1994); Larrey et al., J. Med. Chem., 38, 1793-1798 (1995); Drug of the Future, 19, 910-912 (1994))。

- 一方、モチリンレセプターアンタゴニストとしてペプチドおよびポリペプチドの誘導体が報告されている (Depoortere et al., Eur. J.
- 25 Pharmacol., 286, 241-247 (1995); Poitras et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 205, 449-454 (1994); Takanashi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 624-628 (1995))。これらは、モチリンの消化管運動に対する作用の研究や、本分野における医薬品の開発

研究において薬理学的なツールとして使用されている。

モチリンレセプターは、十二指腸に主に存在することが知られていたが、最近、下部消化管の大腸にも存在することが認められ(William et al., Am. J. Physiol., 262, G50-G55 (1992))、上部消化管
5 運動ばかりでなく、下部消化管運動にもモチリンが関与する可能性が示されている。

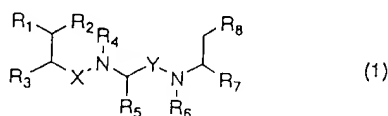
また、下痢症状を示す過敏性腸症候群患者やストレス下の過敏性腸症候群患者が高モチリン血症を示すことが報告されており(Preston et al., Gut, 26, 1059-1064 (1985); Fukudo et al.,
10 Tohoku J. Exp. Med., 151, 373-385 (1987))、本病態に血中モチリンの上昇が関与する可能性が示唆されている。その他にも高モチリン血症が報告されている病態として、クローン病、潰瘍性大腸炎、膵炎、糖尿病、肥満、吸収不良症候群、細菌性下痢症、萎縮性胃炎、胃腸切除術後などがある。よって、モチリンレセプターアンタゴニストは、過敏性腸症候群などの血
15 中モチリンが上昇している病態を改善し得る可能性がある。

発明の開示

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、エチルアミン誘導体を提供することである。

20 本発明者らは、優れたモチリンレセプターアンタゴニスト作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表されるエチルアミン誘導体が、優れたモチリンレセプターアンタゴニストであることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、 R_1 は、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、または、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表す。

- 5 R_2 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

R_3 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

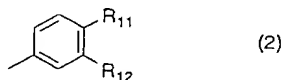
R_4 は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

- 10 R_5 は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

R_6 は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

- 15 R_7 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、 $-CO-N(R_9)R_{10}$ を表す。

R_8 は、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環、または一般式(2)



を表す。

R_9 および R_{10} は、同一または異なって、水素原子、または、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。

- 20 R_{11} は、水酸基、または、ハロゲン原子を表す。

R_{12} は、 R_{11} が水酸基のときは、置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基、炭素数1～5の直鎖も

しくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、炭素数 1～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表し、 R_{11} がハロゲン原子のときは、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基、炭素数 1～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、炭素数 1～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表す。

10 Xは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。

Yは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。）

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供するものである。

また、本発明は、一般式（1）で示される化合物を有効成分として含有する医薬を提供する。さらに、本発明は、上記化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニストを提供する。また、上記化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤も提供する。さらに、上記化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤も提供する。

20 一般式（1）で示される化合物の定義において、 R_1 における、置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、メチル基、などが挙げられ、ハロゲン原子、水酸基が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

25 R_1 における、置換基を有していてもよいフェニル基としては、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよいフェニル基が挙げられ、フェニル基、パラフルオロフェニル基、パラヒドロキシフェニル基が好ましく、フェニル基、パラフルオロフェニル基が特に好ましい。

R_1 における、置換基を有していてもよい複素環の複素環としては、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5～10員の単環もしくは縮合環が挙げられ、具体的には、2-ピリジル基、3-

ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-インドリル基、などが挙げられる。

- 5 R_1 における、置換基を有していてもよい複素環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、などが挙げられる。

R_1 における、置換基を有していてもよい複素環としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-インドリル基、などが挙げらる。

- 10 R_1 における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数4～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

R_1 における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数3～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

- 15 R_1 は、以上のような定義を有するが、 R_1 としては、フェニル基、パラ-フルオロフェニル基、パラ-ヒドロキシフェニル基、2-ピリジル基、2-チアゾリル基、3-インドリル基が好ましい。

R_2 における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

- 20 R_2 における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子が挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

R_2 における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

- 25 R_2 は、以上のような定義を有するが、 R_2 としては、水素原子、メチル基が好ましい。

R_3 における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

R_3 における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖

状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子が挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

5 R_3 における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

R_3 における、置換基を有していてもよいアミノ基の置換基としては、例えば、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が挙げられ、メチル基が好ましい。また、上記アミノ基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記
10 の置換基を有していてもよい。

R_3 における、置換基を有していてもよいアミノ基としては、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基が好ましく、アミノ基、メチルアミノ基がさらに好ましく、アミノ基が特に好ましい。

R_3 は、以上のような定義を有するが、 R_3 としては、水素原子、アミノ基が好
15 ましい。

R_4 としては、水素原子、メチル基が好ましい。

R_5 における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオ
20 ペンチル基が好ましい。

R_5 における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、パラ-ヒドロキシフェニル基、パラ-フルオロフェニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、ハロゲン原子、などが挙げられ、フェニル基、シクロヘキシル基、フッ素原子が
25 好ましい。

R_5 における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシ

ベンジル基、シクロヘキシルメチル基が好ましい。

R₅における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

R₅における、置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、などが挙げられる。

R₅における、置換基を有していてもよいフェニル基としては、フェニル基が好ましい。

R₅は、以上のような定義を有するが、R₅としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシルメチル基が好ましい。

R₆としては、水素原子、メチル基が好ましい。

R₇における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

R₇における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、ハロゲン原子、などが挙げられ、アミノ基が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

R₇における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、アミノメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

R₇における、-CO-N(R₉)R₁₀のR₉およびR₁₀における、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基が好ましく、メチル基がさらに好ましい。

R₇は、以上のような定義を有するが、R₇としては、メチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基が好ましい。

R₈における、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環の複素環とし

ては、例えば、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5～10員の単環もしくは縮合環が挙げられ、具体的には、インドール、インドリン、インドリノン、ベンゾフラン、2，3-ジヒドロベンゾフラン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾリン、チアゾリン、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、などが挙げられ、インドール、インドリン、インドリノン、フラン、ピリジンが好ましい。

R_8 における、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環の置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基などで例示される、ハロゲン原子や水酸基などで置換されていてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、スルファモイル基、水酸基、などが挙げられ、メチル基、tert-ブチル基が好ましい。また、上記複素環は、1もしくはそれ以上の同一または異なった上記の置換基を有していてもよい。

R_8 における、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環としては、3-メチルインドール-5-イル基、3，3-ジメチルインドリン-5-イル基、3，3-ジメチルインドリノン-5-イル基、5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-スルファモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル基、2-tert-ブチル-ピリジン-4-イル基、5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル基が好ましい。

R_8 における、一般式(2)における R_{11} としては、水酸基、フッ素原子が好ましい。

R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときの R_{12} における、置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、具体的には例えば、イソプロピル基、tert-ブチル基が好ましい。

R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときの R_{12} における、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数3～5の分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときの R_{12} における、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、炭素数3～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

- 5 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときの R_{12} における、置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、ハロゲン原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また、上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

- 10 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときの R_{12} における、置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、パーフルオロイソプロピル基、1, 3-ジフルオロ-2-プロピル基、パーフルオロ-tert-ブチル基が好ましく、パーフルオロイソプロピル基がさらに好ましい。

- 15 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときの R_{12} における、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、1もしくはそれ以上のフッ素原子によって置換された炭素数3～5の分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

- 20 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときの R_{12} における、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、1もしくはそれ以上のフッ素原子によって置換された炭素数3～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

- 25 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときおよび R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基が好ましい。

R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときおよび R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキ

ルスルホニル基としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基が好ましい。

5 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} が水酸基のときおよび R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、炭素数1~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基としては、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、イソプロピルメチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、tert-ブチルメチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、sec-ブチルメチルアミノ基、イソブチルアミノ基、イソブチルメチルアミノ基が好ましい。

10 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、置換基を有していてもよい炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1~4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、具体的には例えば、イソプロピル基、tert-ブチル基が好ましい。

15 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数3~5の分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

20 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、炭素数3~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

25 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、置換基を有していてもよい炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、ハロゲン原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また、上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、置換基を有していてもよい炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、イソプロピル基、tert-ブチル基、パーフルオロイソプロピル基、1,3-ジフルオロ-2-プロピル基、パーフルオロ-tert-ブチル基が好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} がハロゲン原子のときの R_{12} における、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、置換されていない炭素数3~5の分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

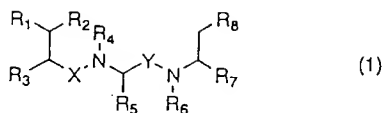
10 R_8 における、一般式(2)における、 R_{11} がハロゲン原子の時の R_{12} における、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、置換されていない炭素数3~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

R_8 は、以上のような定義を有するが、 R_8 としては、3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル基、3-ブチリル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-パーフルオロイソプロピルフェニル基、3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル基、3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル基、3-メチルインドール-5-イル基、3,3-ジメチルインドリン-5-イル基、3,3-ジメチルインドリノン-5-イル基、5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-スルファモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル基、2-tert-ブチル-ピリジン-4-イル基、5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル基、が好ましく、3-ブチリル-4-ヒドロキシフェニル基、3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル基、3-メチルインドール-5-イル基、5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル基がさらに好ましい。

Xは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

Yは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

一般式(1)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 X および Y は、前記と同じ意味を表す。)で示される化合物としては、Phe-N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH₂、Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH₂、Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂、Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-NH₂、Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH₂、Phe-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂が好ましく、Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂、Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH₂、Phe-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂がさらに好ましい。

20 塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

また、本発明の化合物には光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。

本発明の化合物は、水和物として得ることもできる。

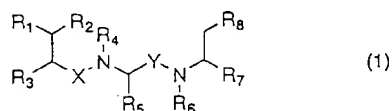
以下、本発明を具体的に説明するが、ペプチドを構成するアミノ酸、保護基により保護されたアミノ酸、保護基、および試薬を下記の略号で表記する。

- Ala : アラニン、Val : バリン、Phe : フェニルアラニン、Z : ベンジル
 5 オキシカルボニル、Boc : tert-ブトキシカルボニル、BOP : ベンゾト
 リアゾール-1-イル-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキ
 サフルオロホスフェート、PyCIU : クロロ-N, N, N', N' -ビス(テト
 ラメチレン)ホルムアミジニウム ヘキサフルオロフォスフェート、DIC : N,
 N' -ジイソプロピルカルボジイミド、HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリア
 10 ザール・1水和物、NMM : N-メチルモルホリン、TEA : トリエチルアミン、
 DIEA : ジイソプロピルエチルアミン、TFA : トリフルオロ酢酸、THF :
 テトラヒドロフラン、DMF : N, N-ジメチルホルムアミド、CMP I : 2-
 クロロ-1-メチルピリジニウム ヨージド

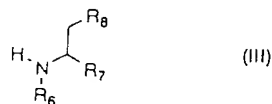
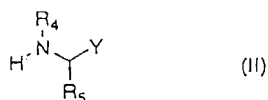
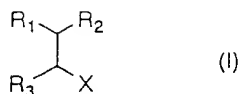
- 15 なお、本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願平成 1
 0-307784号の明細書に記載の内容は全て引用により本明細書に取り込ま
 れるものとする。

発明を実施するための好ましい形態

一般式(1)



- 20 (式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、XおよびYは、それぞれ、
 前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、基本的に、結合形成に関与する
 官能基以外の官能基が必要に応じ保護された、下式で示される化合物(I)、化合
 物(II)、化合物(III)



を結合させて製造することができる。先に化合物（Ⅱ）と化合物（Ⅲ）を結合させた後、化合物（Ⅰ）を結合させて製造することができるし、もしくは、先に化合物（Ⅰ）と化合物（Ⅱ）を結合させた後、化合物（Ⅲ）を結合させて製造することもできる。

- 5 本発明の化合物の製造は、固相法、液相法のいずれでも行うことができる。固相法で製造を行うには、自動有機合成装置を使用することができるが、マニュアル操作で行うこともできる。

- 10 本発明の化合物の製造に使用するアミノ酸は、ほとんどが市販されおり容易に購入可能であるが、市販されていない場合には、一般的によく知られた方法、例えば、Strecker法、Bucherer法、アセトアミドマロン酸エステル法、アミノ基保護グリシンエステルをアルキル化する方法、またはZ-α-ホスホノグリシン トリメチルエステル法などにより製造することができる。

- 15 化合物（Ⅰ）は、アミノ基や水酸基などの官能基が存在する場合はそれらが保護されたカルボン酸（Xが-CO₂H）、アルデヒド（Xが-CHO）、アルキルハライド（Xが-CH₂-Hal）、スルホナート（Xが-CH₂-OSO₂R）、などであり、化合物（Ⅱ）のアミノ基と反応させて結合を形成させることができ

る。

化合物(II)は、ほとんどの場合、 α -アミノ酸から導くことができる誘導体であり、Yはカルボキシル基($-\text{CO}_2\text{H}$)、ホルミル基($-\text{CHO}$)、ハロメチル基($-\text{CH}_2-\text{Hal}$)、スルホニルオキシメチル基($\text{RSO}_2\text{O}-\text{CH}_2-$)、
5 などである。アミノ基は化合物(I)のXと反応して結合を形成し、Yは化合物(III)のアミノ基と反応して結合を形成する。

化合物(III)は、エチルアミン誘導体であり、 R_7 が水素の場合を除いて、アミノ酸から誘導することができる。 R_7 が水素の場合には、 R_8-CHO から1炭素増炭反応などを経て得られる $\text{R}_8-\text{CH}_2\text{CHO}$ などに対するアミノ基導入に
10 より製造することができる。化合物(III)のアミノ基は化合物(II)のYと反応して結合を形成する。

XもしくはYがカルボキシル基の場合は、ペプチド合成においてよく知られた方法、例えば、BOPを用いる方法、PyCIUを用いる方法、プロモトリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PyBroP)を用いる方法、クロロトリピロリジノ ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PyClOp)を用いる方法、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(HATU)を用いる方法、DICを用いる方法、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSCI)を用いる方法、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)を用いる方法、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)を用いる方法、それぞれこれらの試薬とHOBtもしくはN-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)とを組み合わせる方法、イソブチルクロロホルメートなどを用いる混合酸無水物法、または、カルボキシル基をペンタフルオロフェニルエステル(OPfp)とする方法、カルボキシル基をp-ニトロフェニル
20 エステル(ONp)とする方法、カルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(OSu)とする方法、それぞれこれらとHOBtとを組み合わせる方法、などにより活性化させてアミノ基と縮合させることができる。なお、必要に応じ、TEA、DIEA、NMM、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)などの塩基を添加することにより、反応を促進させることができる。

XもしくはYがメチレン基の化合物は、アルデヒドからはアミノ基との通常の還元的結合形成反応により、ハライドおよびスルホナートからはアミノ基による置換反応により製造することができる。

- また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造方法を応用して製造することもできる。
- 5

〈実施例〉

以下、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

- 10 また、本発明化合物の有用性を説明するために、本発明化合物の代表的化合物のモチリンレセプターアンタゴニスト作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。表A-1～A-4に実施例化合物の化学構造式または化学名を示す。

表 A - 1

実施例	構造式または化学名
番号	
1	Phe-N-Me-Val-Phe(3-アセチル-4-ヒト'ロキシ)-NH ₂
2	Phe-N-Me-Val-Phe(4-ヒト'ロキシ-3-フ'ロヒ'オニル)-NH ₂
3	Phe-N-Me-Val-Phe(4-ヒト'ロキシ-3-イソフ'チリル)-NH ₂
4	Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-フ'チル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-NH ₂
5	Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルイント'ル-5-イル)]Ala-NH ₂
6	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルイント'ル-5-イル)]Ala-NH ₂
7	Phe-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH ₂
8	Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe(3-tBu-4-F)-NH ₂
9	Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe(4-ヒト'ロキシ-3-イソフ'チリル)-NH ₂
10	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-フ'チル-4-ヒト'ロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH ₂
11	Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NMe ₂)-NH ₂
12	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-フ'チル-4-カルボ'キシフラン-2-イル)]Ala-NH ₂
13	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-フ'チル-4-カルハ'モイルフラン-2-イル)]Ala-NH ₂
14	Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-iso-C ₃ F ₇)-NH ₂

表 A - 2

実施例番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 A - 3

実施例番号	構造式
7	
8	

表 A - 4

実施例番号	構造式
9	
10	
11	
12	
13	
14	

なお、以下の実施例における質量スペクトル (EI-MS) は、島津GCMS-QP5050Aを用いて測定した。

NMRは、以下のa法またはb法により測定した。

a法: JEOL JNM-EX-270 (270MHz) を用いて測定。

5 b法: Varian MERCURY 300 (300MHz) を用いて測定。

(実施例1)

Phe-N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH

2
10 (1) N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH₂ の合成

L-3-(3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル)アラニン塩酸塩 (J. Org. Chem., 52, 5283 (1987)) 0.40g (1.54mmol)、炭酸ナトリウム 0.69g (6.47mmol)、1,4-ジオキサン 4
15 ml、水 6mlの混合物に、氷冷下、クロロ炭酸ベンジル 0.26ml (1.85mmol)を加えた後、室温にて2時間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで洗浄後、水層を5NHCl水溶液により酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジロキシカルボニル-L-3-(3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル)アラニン
20 0.37g (67%)を得た。

上記化合物 0.36g (1.0mmol)のDMF 4ml溶液に、氷冷下、NMM 0.13ml (1.20mmol)を加え、続いてクロロ炭酸エチル 0.11ml (1.20mmol)を加えた。20分間攪拌した後、アンモニアガスを25分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジロキシカルボニル-L-3-(3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル)アラニンアミド 1
25 62mg (45%)を得た。

上記化合物 0.16g (0.449mmol)の塩化メチレン 2ml溶液

に、氷冷下、33%臭化水素-酢酸溶液 2mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さ 0.16g、Z-N-Me-Val-OH 143mg (0.539mmol)、HOBT 89mg (0.584mmol)、およびNMM 0.074ml (0.674mmol)のDMF 2
5 ml溶液に、氷冷下、DIC 0.091ml (0.584mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した後、NMM 0.074ml (0.674mmol)を加え、さらに5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラ
10 ラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0.1)に付し、Z-N-Me-Val-Phe(3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH₂ 172mg (82%)を得た。

上記化合物 165mg (0.351mmol)の塩化メチレン 2ml溶液に、氷冷下、33%臭化水素-酢酸溶液 2mlを加え、室温にて100分間攪
15 拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=40:1:0.1)に付し、標題化合物 62mg (30%)を得た。

20 NMR (a法, CDCl₃): δ 0.71 (3H, d, J=6.9Hz), 0.86 (3H, d, J=6.9Hz), 1.90-2.02 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.76 (1H, d, J=4.6Hz), 3.01 (1H, dd, J=8.1, 14.2Hz), 3.14 (1H, dd, J=6.8, 14.2Hz), 4.69 (1H, dd, J=7.9, 15.2Hz), 5.
25 55 (1H, brs), 6.30 (1H, brs), 6.91 (1H, d, J=8.6Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.76 (1H, d, J=8.3Hz), 12.2 (1H, s)

(2) Phe-N-Me-Val-Phe(3-アセチル-4-ヒドロキシ)

—NH₂の合成

N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ) —NH₂ 60 mg (0.179 mmol)、Boc-Phe-OH 119 mg (0.447 mmol)、およびHOBT 55 mg (0.358 mmol)のDMF 2 ml 溶液
 5 に、氷冷下、DIC 0.056 ml (0.358 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝60：1：0.1）に付し、B
 10 oc-Phe-N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ) —NH₂ 63 mg (60%)を得た。

上記化合物 60 mg (0.103 mmol)の塩化メチレン 1 ml溶液にTFA 0.5 mlを加え、室温にて15分間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに4NHC1/1、4-ジオキサン溶液 2 mlを加え、減圧
 15 下に溶媒を留去した。得られた残さにエーテルを加え、不溶物を濾取することにより、標題化合物の塩酸塩 50 mg (94%)を得た。

EI-MS：482 (M⁺—HCl)

NMR (α法、CDCl₃)：δ 0.61—0.93 (6H, m)、1.9—2.1 (1H, m)、2.32 (9/5H, s)、2.43 (6/5, s)、2.6
 20 —3.1 (3H, m)、3.2—3.7 (2H, m)、3.57 (3H, s)、4.3—4.5 (3H, m)、4.65 (1H, d, J=11.2 Hz)、6.71 (1H, d, J=7.6 Hz)、6.84 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.0—7.6 (6H, m)、7.97 (1H, d, J=11.8 Hz)、8.29 (3H, b r s)、8.77 (1H, b r s)、11.8 (1H, s)

25

(実施例2)

Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル) —NH₂

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロ

ピオニルフェニル) アラニンアミドの合成

5 L-チロシン 1.45 g (8.0 mmol) のニトロベンゼン 30 ml に、
無水塩化アルミニウム 4.23 g (31.5 mmol) を加え、室温にて40
分間攪拌した後、塩化プロピオニル 0.83 ml (9.6 mmol) を加え、
100℃にて6時間攪拌した。反応液は室温に戻した後、氷水 50 ml と濃塩
酸 8 ml の混合物に攪拌下に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチル
で洗浄した後、減圧下に約20 ml まで濃縮した。濃縮した水層を氷冷し、析出
物を濾取し、乾燥することにより、L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロピオニ
ルフェニル) アラニン塩酸塩 1.98 g (90%) を得た。

10 上記化合物 1.98 g (7.23 mmol)、炭酸ナトリウム 3.83 g (3
6.2 mmol)、1,4-ジオキサソ 12 ml、水 18 ml の混合物に、氷
冷下、クロロ炭酸ベンジル 1.14 ml (7.96 mmol) を加えた後、室
温にて2時間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで洗浄後、水層を濃塩酸により
酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
15 減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロ
キシ-3-プロピオニルフェニル) アラニン 1.75 g (65%) を得た。

上記化合物 1.75 g (4.72 mmol) のDMF 15 ml 溶液に、氷
冷下、NMM 0.62 ml (5.66 mmol) を加え、続いてクロロ炭酸エ
チル 0.54 ml (5.66 mmol) を加えた。25分間攪拌した後、アン
20 モニアガスを40分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、飽和NaH
CO₃水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 1.
07 mg (61%) を得た。

NMR (a法, DMSO-d₆): δ 1.08 (3H, t, J=7.3 Hz)、
25 2.70 (1H, dd, J=11.2, 13.2 Hz)、2.94-3.08 (3
H, m)、4.10-4.14 (1H, m)、4.93 (2H, dd, J=12.
0, 20.3 Hz)、6.87 (1H, d, J=8.3 Hz)、7.08 (1H,
s)、7.20-7.34 (5H, m)、7.41 (1H, s)、7.45 (1H,
d, J=8.3 Hz) 7.83 (1H, s)、11.9 (1H, s)

(2) N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH₂の合成

- N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル)アラニンアミド 0.50g (1.35mmol) のメタノール 1
 5 3ml 溶液に10%パラジウム-炭素 0.05gを加え、水素雰囲気下に2.5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル)アラニンアミド 0.23g (72%)を得た。
- 10 上記化合物 0.22g (0.931mmol)、Z-N-Me-Val-OH 296mg (1.12mmol)、およびHOBT 185mg (1.21mmol)のDMF 4ml溶液に、氷冷下、DIC 0.19ml (1.21mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム
 15 で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、Z-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH₂ 0.42g (93%)を得た。

- 上記化合物 0.41g (0.848mmol)のメタノール 8ml溶液に、
 20 10%パラジウム-炭素 0.05gを加え、水素雰囲気下に2時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮することにより、標題化合物 0.31g (quant.)を得た。

- NMR (α法, DMSO-d₆): δ 0.69 (3H, t, J=6.6Hz)、0.74 (3H, d, J=6.9Hz)、1.12 (3H, t, J=7.3Hz)、
 25 1.57-1.70 (1H, m)、1.97 (3H, s)、2.76 (1H, dd, 10.0, 13.5Hz)、2.96 (1H, dd, J=4.3, 13.5Hz)、3.08 (2H, q, J=7.3Hz)、3.60-3.68 (1H, m)、4.54-4.62 (1H, m)、5.47 (1H, d, J=6.9Hz)、6.84 (1H, m)、7.06 (1H, s)、7.39 (1H, dd, J=2.0, 8.

6 Hz)、7.46 (1H, s)、7.78 (1H, d, $J=1.7$ Hz)、7.93 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、11.80 (1H, brs)

(3) Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH₂ (A) および (B) の合成

- 5 N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH₂ 0.30 g (0.859 mmol) および Boc-Phe-OH 342 mg (1.29 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液に、氷冷下、BOP 646 mg (1.46 mmol)、続いて TEA 0.30 ml (2.15 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、
- 10 水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン=2:1) に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH₂ 280 mg (55%) を得た。
- 15 上記化合物 275 mg (0.461 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に TFA 1.5 ml を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール: アンモニア水=40:1:0.1) に付し、Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH₂ 138 mg (60%) を得た。しかし、このものはジアステレオアイソマーの混合物であったので、HPLC (HPLC: Gilson 306、カラム: YMC-Pack ODS (120 オングストローム、250×20 mm I. D.))、溶出液: 0.1% TFA 蒸留水と 0.1% TFA アセトニトリルでリニアグラジエント (アセトニトリル液 35~50%、45 分間、流速 10 ml/min、280 nm (UV) で検出)) に
- 25 よりさらに精製し、流出順に、標題化合物の TFA 塩を (A): 86 mg および (B): 27 mg を得た。

(A)

EI-MS: 479 ($M^+ - 17$)

NMR (a法, DMSO- d_6): δ 0.74 (3H, d, $J=6.3$ Hz),
 0.89 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.08 (3H, t, $J=7.3$ Hz),
 1.91-2.08 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.63 (1H, dd,
 5 $J=8.4, 13.7$ Hz), 2.80-3.04 (3H, m), 3.07 (2H,
 q, $J=7.3$ Hz), 4.32-4.43 (1H, m), 4.64 (1H, d,
 $J=10.9$ Hz), 6.76-6.90 (2H, m), 7.02-7.50 (6
 H, m), 7.91 (1H, s), 8.1-8.3 (3H, m), 11.8 (1H,
 s)

10 (B)

EI-MS: 479 ($M^+ - 17$)

NMR (a法, DMSO- d_6): δ 0.56 (9/5H, d, $J=6.6$ Hz),
 0.81 (6/5H, d, $J=6.6$ Hz), 0.84 (9/5H, d, $J=6.6$ Hz),
 0.97 (6/5H, d, $J=6.6$ Hz), 1.02 (6/5
 15 H, d, $J=7.3$ Hz), 1.12 (9/5H, t, $J=7.3$ Hz), 1.9
 5-2.30 (1H, m), 2.5-2.6 (1H, m), 2.7-3.0 (3H,
 m), 3.10 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 4.12 (2/5H, d, $J=1$
 0.6 Hz), 4.35-4.78 (2H, m), 4.51 (3/5H, d, $J=10.6$ Hz),
 6.55 (1/2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.82-6.9
 20 5 (3/2H, m), 7.02-7.41 (5H, m), 7.64 (1/2H, s),
 7.74 (1/2H, s), 7.87-8.10 (3/2H, m), 8.17 (1
 H, br s), 8.42 (1/2H, d, $J=7.6$ Hz), 11.6 (2/5H,
 s), 11.8 (3/5H, s)

25 (実施例3)

Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル) -
 NH₂

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソ
 ブチリルフェニル)アラニンアミドの合成

5 L-チロシン 1.45 g (8.0 mmol) のニトロベンゼン 35 ml に、無水塩化アルミニウム 4.23 g (31.5 mmol) を加え、室温にて45分間攪拌した後、塩化イソブチリル 1.0 ml (9.6 mmol) を加え、100℃にて6時間攪拌した。反応液は室温に戻した後、氷水 50 ml と濃塩酸 8 ml の混合物に攪拌下に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで洗
10 浄した後、減圧下に濃縮した。濃縮した水層を氷冷し、析出物を濾取し、乾燥することにより、L-3-(4-ヒドロキシフェニル-3-イソブチリル)アラニン塩酸塩 1.43 g を得た。

上記化合物 1.40 g (4.86 mmol)、炭酸ナトリウム 2.69 g (25.4 mmol)、1,4-ジオキサン 12 ml、水 18 ml の混合物に、氷
15 冷下、クロロ炭酸ベンジル 0.76 ml (5.35 mmol) を加えた後、室温にて100分間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで洗浄後、水層を濃塩酸により酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒ
15 ドロキシフェニル-3-イソブチリル)アラニン 1.85 g を得た。

上記化合物 1.78 g (4.62 mmol) のDMF 15 ml 溶液に、氷
20 冷下、NMM 0.61 ml (5.55 mmol) を加え、続いてクロロ炭酸エチル 0.53 ml (5.55 mmol) を加えた。30分間攪拌した後、アンモニアガスを30分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗
20 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、標題化合物 0.40 g (13%、3工程)を得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 1.21 (6H, d, J=6.6 Hz)、3.05 (2H, d, J=6.6 Hz)、3.55 (1H, m)、4.41 (1H, m)、
25 5.08 (2H, dd, J=12.2, 14.2 Hz)、5.37 (1H, d, J=7.9 Hz)、5.53 (1H, brs)、5.85 (1H, brs)、6.92 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.26-7.44 (6H, m)、7.61 (1H, s)、12.4 (1H, s)

(2) N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル) -NH₂ の合成

N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニンアミド 0.40 g (1.04 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、氷冷下、33%臭化水素-酢酸溶液 3 ml を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液にメタノールを加え減圧下に留去して得られた残さと、Z-N-Me-Val-OH 331 mg (1.25 mmol)、HOBT 207 mg (1.35 mmol)、およびNMM 0.29 ml (2.60 mmol) のDMF 5 ml 溶液に、氷冷下、DIC 0.21 ml (1.35 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した後、NMM 0.29 ml (2.60 mmol) を加え、2時間後、Z-N-Me-Val-OH 160 mg とDIC 0.10 ml を加え、さらに4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、Z-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ 0.45 g (83%、2工程)を得た。

上記化合物 0.43 g (0.865 mmol) のメタノール 8 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 0.06 g を加え、水素雰囲気下に4時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮することにより、標題化合物 0.32 g (quant.) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.71 (3H, t, J=6.6 Hz)、0.86 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.24 (6H, d, J=6.9 Hz)、1.93-1.99 (1H, m)、2.31 (3H, s)、2.76 (1H, d, J=4.6 Hz)、3.02 (1H, dd, J=7.7, 14.3 Hz)、3.14 (1H, dd, J=7.1, 14.0 Hz)、3.55-3.65 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J=7.7, 15.3 Hz)、5.38 (1H, brs)、6.20 (1H, brs)、6.93 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz)、7.67 (1H, d, J=2.0 Hz)、7.

7.3 (1H, d, J=8.2 Hz), 12.4 (1H, s)

(3) Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂の合成

N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ 0.31 g (0.853 mmol) および Boc-Phe-OH 340 mg (1.28 mmol) の塩化メチレン 7 ml 溶液に、氷冷下、BOP 641 mg (1.45 mmol)、続いて TEA 0.30 ml (2.13 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、
 10 水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ 304 mg (58%) を得た。

上記化合物 300 mg (0.491 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液
 15 に TFA 1.5 ml を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=40:1:0.1) に付し、標題化合物 165 mg (66%) を
 20 得た。

EI-MS: 510 (M⁺)

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.74 (9/5H, d, J=6.9 Hz), 0.82 (6/5H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (6/5H, d, J=6.9 Hz), 0.94 (9/5H, d, J=6.6 Hz), 1.24 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.25 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.20-2.45 (1
 25 H, m), 2.48-3.12 (22/5H, m), 2.72 (9/5H, s), 2.86 (6/5H, s), 3.21 (3/5H, dd, J=4.7, 13.7 Hz), 3.53-3.94 (2H, m), 3.96 (3/5H, d, J=10.9 Hz), 4.39 (2/5H, d, J=11.2 Hz), 4.57-4.66 (1H, m),

5. 30 (3/5H, brs), 5. 42 (2/5H, brs), 5. 77 (3/5H, brs), 5. 94 (2/5H, brs), 6. 84 (2/5H, d, J=7. 2Hz), 6. 93 (2/5H, d, J=8. 2Hz), 6. 95 (3/5H, d, J=8. 6Hz), 7. 12-7. 35 (6H, m), 7. 60 (3/5H, s), 7. 69 (2/5H, s), 9. 28 (3/5H, d, J=7. 9Hz), 12. 4 (2/5H, s), 12. 5 (3/5H, s)

(実施例4)

Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-NH₂

(1) 5-tert-ブチル-4-スルファモイル-フラン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

5-tert-ブチル-フラン-2-カルボン酸メチルエステル 14. 4gのクロロホルム 80ml溶液に、クロロ硫酸 6. 3mlを加え、80℃にて7時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH8に調整した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さに塩化チオニル 60ml、DMF 0. 5mlを加え、80℃にて3時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さにクロロホルム 50mlを加え、氷冷下にアンモニア水 20mlを滴下した。反応液を酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物 2. 01g(10%)を得た。

NMR(a法, CDCl₃): δ 1. 52(9H, s), 3. 89(3H, s), 4. 91(2H, brs), 7. 41(1H, s)

(2) 2-tert-ブチル-5-ヒドロキシメチル-フラン-3-スルホンアミドの合成

水素化リチウムアルミニウム 0. 55g、THF 10mlの懸濁液に、氷冷下、5-tert-ブチル-4-スルファモイル-フラン-2-カルボン酸メチルエステル 1. 90gのTHF 20ml溶液を35分間で敵下し、2時間

5 攪拌した。反応液をn-ヘキサンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水 5mlを加え、セライトろ過した。酢酸エチルで洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標題化合物 1.66g(98%)を得た。

NMR(b法、CDCl₃): δ 1.45(9H, s)、2.31(1H, brs)、4.54(2H, brs)、5.12(2H, brs)、6.57(1H, s)

10 (3) 2-tert-ブチル-5-ホルミル-フラン-3-スルホンアミドの合成

2-tert-ブチル-5-ヒドロキシメチル-フラン-3-スルホンアミド 0.30gの塩化メチレン 10ml溶液に、室温下1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソル-3(1H)-オン 0.60gを加え、25分間攪拌した。反応液に20%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物 267mg(90%)を得た。

20 NMR(a法、CDCl₃): δ 1.53(9H, s)、5.18(2H, brs)、7.51(1H, s)、9.56(1H, s)

(4) 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)アクリル酸 メチルエステルの合成

25 カリウム tert-ブトキシド 130mgの塩化メチレン 1.5ml懸濁液に、-78℃において(±)-Z- α -ホスホノグリシン トリメチルエステル 383mgを加え、20分間攪拌した。2-tert-ブチル-5-ホルミル-フラン-3-スルホンアミド 267mgの塩化メチレン 4ml溶液を加え、-78℃で10分間、続いて室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n

ーヘキサン：酢酸エチル＝１：１）に付し、標題化合物 ４０２mg（７９％）を得た。

NMR（a法、 CDCl_3 ）： δ １．４４（９H，s）、３．８０（３H，s）、
 ５．１４（２H，s）、５．１８（２H，brs）、６．７９（１H，s）、６．８
 5 7（１H，s）、７．０１（１H，s）、７．３４（５H，m）

（５）２－アミノ－３－（５－tert－ブチル－４－スルファモイル－２－
 フリル）プロピオン酸 メチルエステルの合成

２－ベンジルオキシカルボニルアミノ－３－（５－tert－ブチル－４－ス
 ルファモイル－２－フリル）アクリル酸 メチルエステル ４０２mgのメタノ
 10 ール ５ml 溶液に２０％水酸化パラジウム－炭素 ０．０５gを加え、水素雰
 囲気下、室温で５時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄した。減圧
 下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展
 開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝１００：１０：１）に付し、
 標題化合物 ２４１mg（８６％）を得た。

15 NMR（b法、 CDCl_3 ）： δ １．４３（９H，s）、２．９５（１H，dd，
 $J=15.3, 6.9$ ）、３．０４（１H，dd， $J=15.3, 5.2$ ）、３．７
 6（３H，s）、３．７７（１H，m）、６．４３（１H，s）

（６）Z－Phe－N－Me－Val－OHの合成

Z－Phe－N－Me－Val－OMe ３．３９gのジオキサン ４０ml
 20 溶液に２N NaOH ４mlを加え、５０℃で２時間攪拌した。反応液に水を加
 え、塩化メチレンで洗浄した。水層を１０％塩酸でpH 3に調整して酢酸エチル
 で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得
 られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：
 メタノール＝９５：５）に付し、標題化合物 ３．０３g（９２％）を得た。

25 NMR（a法、 CDCl_3 ）： δ ０．６５（３／４H，d， $J=6.6$ ）、０．
 78（９／４H，d， $J=6.9$ ）、１．０１（３H，d， $J=6.6$ ）、２．１
 1－２．３２（１H，m）、２．７９（９／４H，s）、２．８９（３／４H，s）、
 ２．９０－３．１６（２H，m）、４．１８（３／４H，d， $J=9.6$ ）、４．
 73（９／４H，d， $J=10.6$ ）、４．８７－５．１２（１H，m）、５．０

7 (2H, s)、5.71 (9/4H, d, J=8.6)、5.80 (3/4H, d, J=8.6)、7.17-7.37 (10H, m)

(7) Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-OMe の合成

- 5 Z-Phe-N-Me-Val-OH 359mg、2-アミノ-3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)プロピオン酸 メチルエステル 241mg、HOBt 134mgのDMF 6ml溶液に、氷冷下DIC 0.13mlを加え、室温にて14.5時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水を加え、エーテルで抽出した。飽和NH₄Cl水について飽和食塩水で
10 洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1）に付し、標題化合物の4つのジアステレオアイソマーのうちそれぞれ2つの混合物として、流出順に、(AB)：176mg (32%) および (CD)：228mg (41%) を得た。

- 15 (8) Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂ (AB) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-OMe (AB) 176mgのメタノール 2ml溶液に、室温下アンモニア水 1mlを加え16.5時間攪拌した。反応液
20 に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1：3）に付し、標題化合物 120mg (70%) を得た。

- 25 (9) Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂ (CD) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-OMe (CD) 226mgのメタノール 2ml溶液に、室温下アンモニア水 1mlを加え21時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n -ヘキサン：酢酸エチル＝1：4）に付し、標題化合物 175mg（79%）を得た。

5 (10) Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂ (A) および (B) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂ (AB) 120mgのメタノール 1ml溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 0.05gを加え、水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄した。減圧下に
10 溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝100：10：1）に付し、Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A)：37mg（38%）および、(B)：49mg（51%）を得た。

15 (A)

EI-MS：549 (M⁺)

NMR (a法、CDCl₃): δ 0.69 (3H, d, J=6.6)、0.92 (3H, d, J=6.3)、1.40 (9H, s)、2.24-2.34 (1H, m)、2.61 (3H, s)、2.81-3.16 (4H, m)、3.72-3.78 (1H, m)、4.00 (1H, brd, J=10.9)、4.76-4.79 (1H, m)、5.97 (1H, brs)、6.21 (1H, s)、6.50 (1H, brs)、7.15-7.30 (5H, m)、9.24 (1H, brd, J=7.9)

20

(B)

25 EI-MS：549 (M⁺)

NMR (a法、CDCl₃): δ 0.70 (3H, d, J=6.6)、0.90 (3H, d, J=6.3)、1.39 (9H, s)、2.19-2.23 (1H, m)、2.49-3.17 (4H, m)、2.92 (3H, s)、4.21-4.26 (1H, m)、4.54 (1H, d, J=10.9)、4.78-4.86 (1

H, m), 6.24 (1H, s), 6.37 (1H, brs), 6.56 (1H, brs), 7.17-7.34 (5H, m)

(11) Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂ (C) および (D) の合成

- 5 Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂ (CD) 175mgのメタノール 1 ml 溶液に20%水酸化パラジウム-炭素 0.05gを加え、水素雰囲気下、室温で19時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)] Ala-NH₂の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(C)：54mg (39%) および (D)：60mg (43%) を得た。
- 10

(C)

- 15 EI-MS：549 (M⁺)

NMR (α法, CDCl₃): δ 0.70 (3/2H, d, J=6.6), 0.79 (3H, d, J=6.3), 0.88 (3/2H, d, J=6.3), 1.36 (9/2H, s), 1.40 (9/2H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.50-3.16 (4H, m), 2.70 (3/2H, s), 2.98 (3/2H, s), 3.72-3.80 (1/2H, m), 3.89-3.98 (1H, m), 4.29 (1/2H, d, J=10.9), 4.53-4.61 (1/2H, m), 4.76-4.82 (1/2H, m), 6.37 (1/2H, s), 6.41 (1H, brs), 6.49 (1/2H, s), 6.67 (1/2H, brs), 6.74 (1/2H, brs), 7.11-7.28 (5H, m), 7.69 (1/2H, brd, J=8.3), 9.36 (1/2H, brd, J=7.6)

20

25

(D)

EI-MS：549 (M⁺)

NMR (α法, CDCl₃): δ 0.57 (3H, d, J=6.3), 0.81 (3H, d, J=6.3), 1.41 (9H, s), 2.05-2.20 (1H,

m)、2.68-2.76 (1H, m)、2.87 (3H, s)、2.88-2.96 (1H, m)、3.05-3.10 (2H, m)、3.97-4.03 (1H, m)、4.47 (1H, brd, J=10.9)、6.63-6.72 (1H, m)、6.47 (1H, s)、6.58 (1H, brs)、6.81 (1H, brs)、7.13-7.27 (5H, m)、7.35 (1H, brd, J=8.3)

(実施例5)

Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH₂

10 (1) 5-カルボエトキシ-3-メチルインドールの合成

2-ブロモ-4-カルボエトキシ-N-アリルアニリン (J. Org. Chem., 45, 2710 (1980)) 650mg (2.29mmol) のアセトニトリル 10ml 溶液に、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) 132mg (0.114mmol)、酢酸パラジウム(II) 25.7mg (0.114mmol) およびTEA 0.413ml (2.98mmol) を加え、封管中で100度で終夜攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化合物 340mg (73%) を得た。

20 NMR (a法, CDCl₃): δ 1.43 (3H, t, J=7.2Hz)、2.37 (3H, s)、4.41 (2H, q, J=7.2Hz)、7.03 (1H, s)、7.34 (1H, d, J=8.6Hz)、7.91 (1H, dd, J=1.3, 8.6Hz)、8.08 (1H, brs)、8.36 (1H, s)

25 (2) 5-カルボエトキシ-3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドールの合成

5-カルボエトキシ-3-メチルインドール 601mg (2.96mmol) のDMF溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 178mg (4.45mmol) および2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリド 971mg (4.44mmol) を加えた。氷冷下、30分間攪拌した後、反応液に飽和NH₄C

1 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：5）に付し、標題化合物 1. 02 g (90%) を得た。

- 5 NMR (a法, CDCl_3): δ 1. 40 (3H, t, $J=7.0$ Hz)、2. 29 (3H, s)、2. 32 (3H, s)、2. 52 (6H, s)、4. 38 (2H, q, $J=6.9$ Hz)、6. 95 (2H, s)、7. 35 (1H, s)、7. 41 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、7. 90 (1H, dd, $J=1.4, 8.9$ Hz)、8. 24 (1H, s)

- 10 (3) 5-プロモメチル-3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドールの合成

- 水素化リチウムアルミニウム 223 mg (5. 88 mmol) の THF 10 ml 溶液に、氷冷下、5-カルボエトキシ-3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール 1. 13 g (2. 94 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、2 N HCl 水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化メチレン 20 ml 溶液とし、氷冷下、トリフェニルホスフィン 1. 06 g (4. 04 mmol) および四臭化炭素 1. 34 g (4. 04 mmol) を加え、1時間攪拌した。減圧化に反応液を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：5）に付し、標題化合物 1. 12 g (94%) を得た。

- 25 NMR (a法, CDCl_3): δ 2. 27 (3H, s)、2. 29 (3H, s)、2. 54 (6H, s)、4. 61 (2H, s)、6. 96 (2H, s)、7. 20-7. 38 (3H, m)、7. 52 (1H, s)

(4) N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル] Ala-OEt の合成

カリウム t-ブトキシド 403 mg (3. 59 mmol) の THF 15 ml

1 溶液に、窒素雰囲気下、 -78°C でN-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリ
 シンエチルエステル(Angew. Chem. Internat. Edit., 1
 4, 426 (1975)) 743mg (3.59mmol)のTHF 6ml溶
 液を加え、15分間攪拌した。さらに、5-ブロモメチルー3-メチルー1-(2,
 5 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール 1.12g (2.76m
 mol)のTHF 6ml溶液を加え、室温として3時間攪拌した。氷冷下、飽
 和 NH_4Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。
 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:
 10 4)に付し、標題化合物 1.41g (96%)を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 1.15 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.
 24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.41 (3H,
 s), 2.52 (6H, s), 3.17 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.26 (1
 H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.58 (1
 15 H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.94 (2H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.$
 6Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, s)

(5) N-Me-Val-[3-[3-メチルー1-(2, 4, 6-トリメチ
 ルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-NH₂の合成

N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-[3-メチルー1-(2, 4, 6
 20 -トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]Ala-OEt 1.
 41g (2.65mmol)の1,4-ジオキサン 25ml溶液に、2N塩酸 1
 5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷下、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、
 クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム
 で乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化メチレン 30ml溶
 25 液とし、氷冷下、Z-N-Me-Val-OH 912mg (3.44mmol)、
 BOP 1.52g (3.44mmol)およびDIEA 0.600ml (3.
 44mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチ
 レンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、
 減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2) に付し、Z-N-Me-Va
 1- [3- [3-メチル-1- (2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)
 インドール-5-イル]] Ala-OEt 1.32g (74%) を得た。

- 上記化合物 1.32g (1.96mmol) のメタノール 20ml 溶液に、
 5 濃アンモニア水溶液 10ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を留去し
 た後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネ
 シウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロ
 マトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝20：1) に付し、Z
 -N-Me-Va 1- [3- [3-メチル-1- (2, 4, 6-トリメチルベン
 10 ゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH₂ 690mg (55%)
 を得た。

- 上記化合物 690mg (1.07mmol) のメタノール 10ml 溶液に、
 10%パラジウム-炭素 200mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌
 した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロ
 15 マトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝10：1) に付し、標題
 化合物の2つのジアステレオアイソマーそれぞれについて、流出順に、(A)：2
 75mg (50%) および (B)：228mg (42%) を得た。

(A)

- NMR (a法, CDCl₃): δ 0.56 (3H, d, J=6.9Hz)、0.
 20 75 (3H, d, J=6.9Hz)、1.80-1.96 (1H, m)、2.24
 (3H, s)、2.27 (3H, s)、2.29 (3H, s)、2.52 (6H, s)、
 2.71 (1H, d, J=4.6Hz)、3.06-3.30 (2H, m)、4.
 58-4.70 (1H, m)、5.29 (1H, br s)、6.13 (1H, br
 s)、6.94 (2H, s)、7.07 (1H, d, J=7.9Hz)、7.29 (1
 25 H, s)、7.35 (1H, s)、7.68 (1H, d, J=7.9Hz)

(B)

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.82 (3H, d, J=6.9Hz)、0.
 91 (3H, d, J=6.9Hz)、1.89 (3H, s)、1.90-2.08
 (1H, m)、2.25 (3H, s)、2.27 (3H, s)、2.29 (3H, s)、

2. 50 (6H, s)、2. 63 (1H, d, $J=4.0$ Hz)、3. 04–3. 32 (2H, m)、4. 56–4. 70 (1H, m)、5. 26 (1H, brs)、6. 27 (1H, brs)、6. 94 (2H, s)、7. 07 (1H, d, $J=7.9$ Hz)、7. 29 (1H, s)、7. 36 (1H, s)、7. 62 (1H, d, $J=7.9$ Hz)

(6) Phe–N–Me–Val–[3–(3–メチルインドール–5–イル)] Ala–NH₂ (A) の合成

N–Me–Val–[3–[3–メチル–1–(2, 4, 6–トリメチルベンゼンスルホニル) インドール–5–イル]] Ala–NH₂ (A) 275mg (0. 537mmol) の塩化メチレン 4ml およびDMF 1ml の混合溶液に、氷冷下、Boc–Phe–OH 214mg (0. 806mmol)、BOP 356mg (0. 806mmol) およびDIEA 0. 140ml (0. 804mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下

15 下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n–ヘキサン＝1：1）に付し、Boc–Phe–N–Me–Val–[3–[3–メチル–1–(2, 4, 6–トリメチルベンゼンスルホニル) インドール–5–イル]] Ala–NH₂ (A) 185mg (45%) を得た。

20 上記化合物 153mg (0. 202mmol) のTFA 0. 5ml 溶液に、チオアニソール 0. 067ml (0. 571mmol) のメタンスルホン酸 0. 335ml 溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下

25 下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝10：1）に付し、標題化合物 55. 2mg (57%) を得た。

EI–MS：477 (M⁺)

NMR (α法、CDCl₃)：δ 0. 74 (2H, d, $J=6.6$ Hz)、0. 80 (1H, d, $J=6.6$ Hz)、0. 92 (2H, d, $J=6.6$ Hz)、0.

9.4 (1H, d, J=6.6 Hz), 2.32 (1H, s), 2.34 (2H, s),
 2.40-2.62 (1H, m), 2.72 (2H, s), 2.78 (1H, s),
 3.02-3.28 (2H, m), 3.50 (2/3H, dd, J=4.3, 8.
 9 Hz), 3.73 (1/3H, dd, J=5.3, 8.2 Hz), 3.94 (2
 5 /3H, d, J=10.9 Hz), 4.52 (1/3H, d, J=10.9 Hz),
 4.62-4.80 (1H, m), 5.23 (1H, brs), 5.68 (1/3
 H, brs), 5.79 (2/3H, brs), 6.90-7.60 (9H, m),
 7.78 (1/3H, brs), 7.98 (2/3H, brs), 9.06 (2/
 3H, d, J=7.6 Hz)

10 (7) Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]
 Ala-NH₂ (B) の合成

N-Me-Val-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベン
 ゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-NH₂ (B) 220mg (0.
 430mmol) のDMF 3ml 溶液に、氷冷下、Boc-Phe-OH 1
 15 71mg (0.645mmol)、DIC 99.8ml (0.645mmol)
 およびHOBT 98.8mg (0.645mmol) を加え、室温にて終夜攪
 拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。
 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:
 20 1) に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-[3-[3-メチル-1-(2,
 4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-NH
 2 (B) を含む混合物 204mg を得た。

上記混合物 204mg のTFA 1.5ml 溶液に、チオアニソール 0.
 158ml (1.35mmol) のメタンスルホン酸 0.79ml 溶液を加え、
 25 室温にて1時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃ 水を加え、クロロホルムで
 抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧
 下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開
 溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1) に付し、標題化合物 25.7m
 g (13%) を得た。

EI-MS: 477 (M^+)

NMR (a法, $CDCl_3$): δ 0.75 (3/2H, d, $J=6.6$ Hz)、
 0.80 (3/2H, d, $J=6.6$ Hz)、0.81 (3/2H, d, $J=6.6$ Hz)、
 0.88 (3/2H, d, $J=6.6$ Hz)、2.24 (3/2H, s)、
 5 2.31 (3/2H, s)、2.48-2.80 (1H, m)、2.80 (3/2
 H, s)、2.92 (3/2H, s)、2.90-3.30 (2H, m)、3.62
 (1/2H, dd, $J=4.6, 8.5$ Hz)、3.84 (1/2H, dd, $J=$
 5.3, 8.2 Hz)、3.94 (1/2H, d, $J=10.9$ Hz)、4.37
 (1/2H, d, $J=10.9$ Hz)、4.60-4.76 (1H, m)、5.1
 10 7 (1H, brs)、5.56 (1/2H, brs)、5.77 (1/2H, br
 s)、6.50 (1/2H, d, $J=8.8$ Hz)、6.92-7.44 (9H,
 m)、7.85 (1H, d, $J=6.9$ Hz)、9.11 (1/2H, d, $J=7.9$
 Hz)

15 (実施例6)

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-
 イル)]Ala-NH₂

(1) N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼ
 ンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-OEtの合成

20 N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-[3-メチル-1-(2,4,6-
 ートリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]Ala-OEt 1.
 41g (2.65mmol)の1,4-ジオキサン 25ml溶液に、2N塩酸 1
 5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水溶液を加え、
 クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム
 25 で乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化メチレン 20ml溶
 液とし、氷冷下、TEA 0.407ml (2.93mmol)およびクロロ炭
 酸ベンジル 0.418ml (2.93mmol)を加え、1時間攪拌した。反
 応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水
 で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得ら

れた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）に付し、Z-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-OEt 880mg（64％）を得た。

- 5 Z-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-OEt 870mg（1.55mmol）のDMF 15ml溶液に、氷冷下、60％水素化ナトリウム 80.8mg（2.02mmol）およびヨウ化メチル 0.125ml（2.02mmol）を加え30分間攪拌した。反応液に飽和NH₄Cl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出
- 10 し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）に付し、Z-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-OEt 771mg（86％）を得た。
- 15 上記化合物 770mg（1.34mmol）のメタノール 10ml溶液に、10％パラジウム-炭素 150mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 592mg（100％）を得た。

NMR（α法、CDCl₃）：δ 1.12（3H, t, J=7.2Hz）、2.24（3H, s）、2.29（3H, s）、2.35（3H, s）、2.53（6H, s）、3.00（1H, d, J=6.9Hz）、3.43（1H, t, J=6.9Hz）、4.10（2H, q, J=7.2Hz）、6.94（2H, s）、7.01（2H, d, J=8.6Hz）、7.22-7.32（3H, m）

20

- (2) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-NH₂の合成
- 25

N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-OEt 0.34g（0.77mmol）の塩化メチレン 12ml溶液に、氷冷下、Z-Phe-N-Me-Val

-OH 0.48 g (1.16 mmol), PyClU 0.37 g (1.16 mmol), および DIEA 0.40 ml (2.31 mmol) を加え、室温として終夜攪拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗淨した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル： n -ヘキサン＝1：2）に付し、 $\text{Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-OEt}$ 491 mg (76%) を得た。

上記化合物 568 mg (0.679 mmol) の1, 4-ジオキサン 5 ml 溶液に、2 N NaOH 水溶液 1 ml を加え、50度にて3時間攪拌した。氷冷下、2 N 塩酸水溶液を加えて酸性とした後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗淨した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを THF 7 ml 溶液とし、氷冷下、 NMM 0.097 ml (0.88 mmol) および クロロ炭酸エチル 0.084 ml (0.88 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに30分間攪拌した。室温にして放置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗淨した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル： n -ヘキサン＝1：1）に付し、標題化合物の4つのジアステレオアイソマーのうちそれぞれ2つの混合物として、流出順に、(AB)：236 mg (43%) および (CD)：260 mg (47%) を得た。

(3) $\text{Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-NH_2}$ (A) および (B) の合成

$\text{Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-NH_2}$ (AB) 230 mg (0.285 mmol) のメタノール 3 ml 溶液に10%パラジウム-炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマ

トグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝１０：１）に付し、Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-NH₂の2つのジアステレオアイソマーをそれぞれ流出順に、(A): 78. 7mg (41%) および (B): 82. 2mg (43%) を得た。

(4) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)] Ala-NH₂ (A) の合成

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-NH₂
 10 (A) 78. 2mg (0. 116mmol) のTFA 0. 5ml溶液に、氷冷下、チオアニソール 0. 05mlのメタンスルホン酸 0. 2ml溶液を加え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝１０：１）に付し、標題化合物 34. 5mg
 15 (61%) を得た。

EI-MS: 491 (M⁺)

NMR (a法、CDCl₃): δ 0. 35 (3H, d, J=6. 6Hz), 0. 75 (3H, d, J=6. 6Hz), 2. 04-2. 18 (1H, m), 2. 28
 20 (3H, s), 2. 62 (1H, dd, J=7. 3, 13. 5Hz), 2. 90-3. 12 (2H, m), 2. 94 (3H, s), 3. 03 (3H, s), 3. 48 (1H, dd, J=6. 3, 13. 5Hz), 3. 90 (1H, dd, J=6. 3, 7. 3Hz), 4. 82 (1H, d, J=10. 7Hz), 5. 12 (1H, brs), 5. 51 (1H, dd, J=6. 0, 10. 2Hz), 6. 09 (1H, brs),
 25 6. 92 (1H, s), 7. 03 (1H, d, J=8. 2Hz), 7. 14-7. 38 (6H, m), 7. 79 (1H, s)

(5) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)] Ala-NH₂ (B) の合成

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4,

6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH₂
 (B) 81.6mg (0.121mmol) のTFA 0.5ml溶液に、氷
 冷下、チオアニソール 0.05mlのメタンスルホン酸 0.2ml溶液を加
 え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出
 5 し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下
 に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶
 媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 35.6mg
 （60%）を得た。

EI-MS: 491 (M⁺)

10 NMR (a法, CDCl₃): δ 0.28 (3H, d, J=6.8Hz), 0.
 56 (3H, d, J=6.6Hz), 1.96-2.08 (1H, m), 2.28
 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 2.92-3.24 (2H, m),
 2.95 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=6.
 2, 14.5Hz), 3.92 (1H, dd, J=6.2, 6.6Hz), 4.7
 15 6 (1H, d, J=10.9Hz), 5.23 (1H, brs), 5.53 (1H,
 dd, J=6.0, 10.2Hz), 6.25 (1H, brs), 6.93 (1H,
 s), 7.04 (1H, d, J=8.5Hz), 7.14-7.40 (6H, m),
 7.81 (1H, s)

(6) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,
 20 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH
 2 (C) および (D) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,
 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH
 2 (CD) 251mg (0.311mmol) のメタノール 3ml溶液に1
 25 0%パラジウム-炭素 100mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌し
 た。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマ
 トグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、Phe
 -N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリ
 メチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH₂の2つの

ジアステレオアイソマーをそれぞれ流出順に、(C): 91.6mg (44%)
および (D): 69.1mg (33%) を得た。

(7) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール
-5-イル)] Ala-NH₂ (C) の合成

- 5 Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4,
6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH₂
(C) 78.2mg (0.116mmol) のTFA 0.5ml溶液に、氷
冷下、チオアニソール 0.05mlのメタンスルホン酸 0.2ml溶液を加
え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出
10 し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下
に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶
媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 35.1mg
(53%) を得た。

EI-MS: 491 (M⁺)

- 15 NMR (α法, CDCl₃): δ 0.38 (3/5H, d, J=6.6Hz)、
0.72-0.80 (3H, m)、0.94 (12/5H, d, J=6.3Hz)、
2.08-2.14 (2H, m)、2.18 (12/5H, s)、2.28 (3/
5H, s)、2.39 (12/5H, s)、2.56-3.18 (2H, m)、2.
84 (12/5H, s)、3.02 (3/5H, s)、3.06 (3/5H, s)、
20 3.30-3.42 (4/5H, m)、3.50-3.58 (1H, m)、3.8
6-3.92 (1/5H, m)、4.99 (1/5H, d, J=10.6Hz)、
5.07 (4/5H, d, J=10.5Hz)、5.25 (4/5H, brs)、
5.64 (4/5H, dd, J=6.0、10.8Hz) 6.04 (4/5H,
brs)、6.74 (1H, s)、6.92-7.52 (8H, m)

- 25 (8) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール
-5-イル)] Ala-NH₂ (D) の合成

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4,
6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH₂
(D) 68.6mg (0.102mmol) のTFA 0.5ml溶液に、氷

冷下、チオアニソール 0.05ml のメタンスルホン酸 0.2ml 溶液を加え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝10：1）に付し、標題化合物 38.7mg (77%) を得た。

EI-MS: 491 (M⁺)

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.08 (1H, d, J=6.6Hz), 0.44 (1H, d, J=6.6Hz), 0.53 (2H, d, J=6.6Hz), 0.87 (2H, d, J=6.6Hz), 2.02-2.26 (4/3H, m), 2.21 (2H, s), 2.26 (2H, s), 2.33 (1H, s), 2.47 (2/3H, dd, J=8.2, 13.8Hz), 2.64-2.82 (1H, m), 2.91 (1H, s), 2.97 (2H, s), 2.94-3.22 (7/3H, m), 3.36 (2/3H, dd, J=5.6, 15.2Hz) 3.90-3.98 (1/3H, m), 4.78 (1/3H, d, J=10.6Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 5.20-5.32 (1H, m), 5.58 (2/3H, dd, J=5.6, 11.2Hz), 6.02 (2/3H, brs), 6.94-7.48 (9H, m), 7.84 (1/3H, brs), 8.04 (2/3H, brs)

20 (実施例7)

Phe-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH₂

(1) 3-tert-ブチル-4-フルオロトルエン

塩化アルミニウム 8.1g (60.7mmol) の二硫化炭素 60ml 溶液に、4-フルオロトルエン 6.0g (54.5mmol) を加え、氷冷下 tert-ブチルクロリド 6.0ml (54.5mmol) を加え10分間攪拌した。反応液を氷水にあげ、塩化メチレンで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン）に付し、標題化合物 5.92g (63%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 1.36 (9H, s), 2.30 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J=12.2, 8.3\text{ Hz}$), 6.93–7.08 (2H, m)

(2) 3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルブロミドの合成

- 5 3-tert-ブチル-4-フルオロトルエン 5.92 g (34.4 mmol) の四塩化炭素 60 ml 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド 6.1 g (34.4 mmol)、25%含水過酸化ベンゾイル 1.1 g (3.44 mmol) を加え、加熱還流下30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さにn-ヘキサンを加え不溶物を濾別した。濾液を減圧下溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン) に付し、標
- 10 題化合物 7.01 g (83%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 1.38 (9H, s), 4.48 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J=12.2, 8.3\text{ Hz}$), 7.17–7.24 (1H, m), 7.30 (1H, dd, $J=7.6, 2.3\text{ Hz}$)

- 15 (3) 3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルヨージドの合成

- 3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルブロミド 1.49 g (6.08 mmol) のアセトン 50 ml 溶液に、ヨウ化ナトリウム 9.1 g (60.8 mmol) を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。有機層を、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナ
- 20 トリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン) に付し、標題化合物 1.18 g (66%) を得た。

- NMR (a法, CDCl_3): δ 1.37 (9H, s), 4.44 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J=12.2, 8.3\text{ Hz}$), 7.16–7.23 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J=7.9, 2.3\text{ Hz}$)
- 25

(4) N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-(3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル)アラニン エチルエステルの合成

カリウムtert-ブトキシド 544 mg (4.40 mmol) のTHF 10 ml 溶液を窒素雰囲気下、 -78°C に冷却し、N-[ビス(メチルチオ)メチ

レン] グリシンエチルエステル 840mg (4.04mmol) のTHF 10ml 溶液を滴下し、 -78°C で45分間攪拌した。3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルヨージド 1.18g (4.85mmol) のTHF 15ml 溶液を滴下し、 -78°C で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル
 5 で抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下
 に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開
 溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1）に付し、標題化合物 1.18g
 （79%）を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$)、1.
 10 35 (9H, s)、2.40 (3H, s)、2.44 (3H, s)、3.04-3.
 22 (2H, m)、4.15 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$)、4.55-4.60
 (1H, m)、6.87 (1H, dd, $J=12.1, 8.3\text{Hz}$)、6.97-
 7.04 (1H, m)、7.09 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$)

(5) D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt の合成

15 N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-(3-tert-ブチル-4-
 フルオロフェニル)アラニン エチルエステル 1.08g (2.91mmol)
 のジオキサン 25ml 溶液に、2N塩酸 12ml 加え、室温下1日間攪拌し
 た。反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機
 層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得
 20 られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：
 酢酸エチル=5：1）に付し、標題化合物 740mg (85%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 1.24 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$)、1.
 36 (9H, s)、2.81-3.06 (2H, m)、3.66-3.71 (1H,
 m)、4.16 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$)、6.92 (1H, dd, $J=12.$
 25 2, 8.3Hz)、6.97-7.03 (1H, m)、7.09 (1H, dd, J
 =7.9, 2.0Hz)

(6) Z-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-OEt の合
 成

Z-N-Me-Val-OH 790mg (2.97mmol) のDMF 2

5 ml 溶液に、氷冷下、D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 740 mg (2.47 mmol)、HOBT 454 mg (2.97 mmol) を加えた。さらに DIC 0.46 ml (2.97 mmol) を滴下し、氷冷下 13.

- 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：塩化メチレン = 3 : 100）に付し、標題化合物 1.49 g (quant.) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.84 (4.5H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (1.5H, d, J=6.6 Hz), 1.17-1.29 (3H, m), 1.34 (5.5H, s), 1.35 (3.5H, s), 2.15-2.33 (1H, m), 2.77 (1.5H, s), 2.84 (1.5H, s), 2.84-3.15 (2H, m), 4.02-4.20 (3H, m), 4.71-4.84 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.40-6.60 (1H, m), 6.67-7.07 (3H, m), 7.17-7.44 (5H, m)

- 15 (7) Z-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-OH の合成

Z-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 1.44 g (2.64 mmol) のジオキサン 25 ml 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に 2N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：酢酸：塩化メチレン = 3 : 0.1 : 100）に付し、標題化合物 1.17 g (86%) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.76-0.89 (6H, m), 1.33 (6H, s), 1.35 (3H, s), 2.13-2.29 (1H, m), 2.74 (1.5H, s), 2.87 (1H, s), 2.80-3.24 (2H, m), 4.09 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.73-4.85 (1H, m), 5.04-5.24 (2H, m), 6.69-7.13 (3H, m), 7.04-7.40 (5H, m)

- (8) N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂ の合成

Z-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-OH 1.17g (2.26mmol) およびNMM 0.25ml (2.26mmol) のDMF 22ml 溶液を-15℃に冷却し、クロロ炭酸エチル 0.22ml (2.26mmol) を滴下し5分間攪拌した。-15℃でアンモニアガスを吹き込み1時間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去しZ-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH₂粗生成物 1.25gを得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 0.66 (2H, d, J=6.6Hz)、0.85 (4H, d, J=5.9Hz)、1.35 (9H, s)、2.07-2.29 (1H, m)、2.74 (1H, s)、2.93 (2H, s)、2.80-3.04 (2H, m)、3.84 (0.2H, d, J=11.2Hz)、3.98 (0.8H, d, J=10.9Hz)、4.51-4.75 (1H, m)、5.04-5.20 (2H, m)、6.80-7.16 (3H, m)、7.27-7.42 (5H, m)

上記粗生成物 1.25gと10%パラジウム-炭素 380mgのメタノール 70ml 溶液を水素雰囲気下16時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:アンモニア水:塩化メチレン=3:0.1:100)に付し、標題化合物の2つのジアステレイソオマーをそれぞれ流出順に、(A):370 mg (47%、2工程) および (B):360 mg (45%、2工程)を得た。

(A)

NMR (a法、CDCl₃): δ 0.63 (3H, d, J=6.9Hz)、0.80 (3H, d, J=6.9Hz)、1.35 (9H, s)、1.84-2.20 (1H, m)、2.30 (3H, s)、2.73 (1H, d, J=4.3Hz)、2.96-3.19 (2H, m)、4.59-4.67 (1H, m)、6.90 (1H, dd, J=12.2, 8.3Hz)、7.01-7.07 (1H, m)、7.13 (1H, dd, J=7.9, 2.0Hz)

(B)

NMR (a法、CDCl₃): δ 0.84 (3H, d, J=6.9Hz)、0.

9.4 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.35 (9H, s), 1.98–2.13 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.68 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 2.95–3.24 (2H, m), 4.61–4.70 (1H, m), 6.91 (1H, dd, $J=12.2, 8.3$ Hz), 7.02–7.08 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J=7.9, 2.0$ Hz)

(9) Phe–N–Me–Val–Phe(3–tBu–4–F)–NH₂

(A) の合成

N–Me–Val–Phe(3–tBu–4–F)–NH₂ (A) 370 mg (1.05 mmol) の塩化メチレン 30 ml 溶液を氷冷し、Boc–Phe–OH 420 mg (1.58 mmol)、BOP 700 mg (1.58 mmol)、DIEA 0.28 ml (1.58 mmol) を加え、氷冷下から徐々に室温に上昇し 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：塩化メチレン=3:100）に付し、Boc–Phe–N–Me–Val–Phe(3–tBu–4–F)–NH₂ (A) 690 mg を得た。

NMR (a 法, CDCl₃): δ 0.77 (1.7H, d, $J=6.3$ Hz), 0.78 (1.7H, d, $J=6.6$ Hz), 0.87 (1.7H, d, $J=6.3$ Hz), 1.02 (0.9H, d, $J=6.3$ Hz), 1.34 (7H, s), 1.36 (2H, s), 1.38 (6H, s), 1.41 (3H, s), 2.16–2.40 (1H, m), 2.34 (0.7H, s), 2.76 (2.3H, s), 2.70–3.30 (4H, m), 4.18 (0.2H, d, $J=9.9$ Hz), 4.45 (0.8H, d, $J=10.9$ Hz), 4.50–4.58 (0.5H, m), 4.72–4.81 (0.5H, m), 5.20–5.50 (2H, m), 6.88–7.35 (8H, m)

上記化合物 690 mg と TFA 10 ml の混合物を室温下 5 時間攪拌した。反応液の TFA を減圧下留去し、得られた残さに水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：塩化メチレン＝３：１００）に付し、
 標題化合物 ３００mg（５７％、２工程）を得た。

EI-MS：４９８（ M^+ ）

NMR（a法、 $CDCl_3$ ）： δ ０．７３（１．９H，d， $J=6.6$ Hz）、
 ５ ０．８０（１．１H，d， $J=6.6$ Hz）、０．８９（１．１H，d， $J=6.6$ Hz）、
 ０．９３（１．９H，d， $J=6.3$ Hz）、１．３４（３．３H，s）、
 １．３６（５．７H，s）、２．２４－２．３７（１H，m）、２．６５（１．９
 H，s）、２．８２（１．１H，s）、２．５２－３．２３（４H，m）、３．６５
 －３．８０（０．６H，m）、３．８２－３．８５（０．４H，m）、３．９４（０．
 １０ ７H，d， $J=10.9$ Hz）、４．４０（０．３H，d， $J=10.9$ Hz）、
 ４．５４－４．７１（１H，m）、６．８６－７．３４（８H，m）

（１０）Phe-N-Me-Val-Phe（３-tBu-４-F）-NH
 ２（B）の合成

N-Me-Val-Phe（３-tBu-４-F）-NH₂（B） ３６０m
 １５ g（１．０３mmol）の塩化メチレン ３０ml溶液を氷冷し、Boc-Phe
 e-OH ４１０mg（１．５４mmol）、BOP ６８０mg（１．５４mm
 ol）、DIEA ０．２７ml（１．５４mmol）を加え、氷冷下から徐々に
 室温に上昇し１４．５時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し
 た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留
 ２０ 去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタ
 ノール：塩化メチレン＝３：１００）に付し、Boc-Phe-N-Me-Val
 １-Phe（３-tBu-４-F）-NH₂（B） ６９０mgを得た。

NMR（a法、 $CDCl_3$ ）： δ ０．５６（１．０H，d， $J=6.3$ Hz）、
 ０．６５（１．３H，d， $J=7.3$ Hz）、０．６８（１．７H，d， $J=7.3$ Hz）、
 ２５ ０．７８（２．０H，d， $J=6.3$ Hz）、１．３３（３H，s）、１．
 ３６（６H，s）、１．３８（５H，s）、１．４１（４H，s）、２．１０－２．
 ３５（１H，m）、２．８３（１．５H，s）、２．８６（１．５H，s）、２．７
 ８－３．３８（４H，m）、３．９９（０．３H，d， $J=10.9$ Hz）、４．
 ２８（０．７H，d， $J=10.9$ Hz）、４．５６－４．６５（１H，m）、４．

7.5-4.90 (1H, m), 6.87-7.40 (8H, m)

上記化合物 690mg と TFA 10ml の混合物を室温下5時間攪拌した。
 反応液の TFA を減圧下留去し、得られた残さに水と飽和炭酸水素ナトリウム水
 5 溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナト
 リウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：塩化メチレン=3：100）に付し、
 標題化合物 210mg（41%2工程）を得た。

EI-MS: 498 (M⁺)

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.68 (1.5H, d, J=6.3Hz),
 10 0.75 (1.7H, d, J=6.6Hz), 0.82 (2.8H, d, J=6.
 3Hz), 1.30 (4.5H, s), 1.36 (4.5H, s), 2.10-2.
 40 (1H, m), 2.78 (1.5H, s), 2.94 (1.5H, s), 2.5
 4-3.24 (4H, m), 3.64-3.91 (1H, m), 3.89 (0.5
 H, d, J=10.2Hz), 4.32 (0.5H, d, J=10.2Hz), 4.
 15 61-4.71 (1H, m), 6.81-7.36 (8H, m)

(実施例8)

Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-F)-NH

20 (1) Z-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt の合成
 D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 380mg (1.27mm
 ol) のジオキサン 4ml 溶液に炭酸ナトリウム 150mg (1.40mm
 ol) の水溶液 3ml を加え、氷冷下でクロロ炭酸ベンジル 0.20m (1.
 40mmol) を滴下し、氷冷下3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホ
 25 ルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧
 下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開
 溶媒 n-ヘキサン：塩化メチレン=2：3）に付し、標題化合物 610mg
 (quant.) 得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J=6.9Hz), 1.

3.3 (9H, s), 3.07 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.11-4.17 (2H, m), 4.55-4.67 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.87-7.02 (3H, m), 7.30-7.45 (5H, m)

(2) Z-N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt の合成

- 5 Z-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 610mg (1.41 mmol) の DMF 14ml 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 8mg (1.69mmol)、ヨウ化メチル 0.13 ml (2.12mmol) を加え、氷冷下3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。
- 10 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン:塩化メチレン=1:2) に付し、標題化合物 520mg (83%) 得た。

- NMR (a法, $CDCl_3$): δ 1.19-1.27 (3H, m), 1.33 (9H, s), 2.80 (1.7H, s), 2.84 (1.3H, s), 2.90-3.35 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.55-5.30 (1
- 15 H, m), 5.09 (2H, s), 6.80-7.40 (8H, m)

(3) N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂ の合成

- Z-N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 520mg (1.16 mmol) のジオキサン 12ml 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 12mlを加え、2時間攪拌した。反応液に2N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去しZ-N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OH粗生成物 480mg (99%) を得た。
- 20 上記粗生成物 480mg (1.15mmol) およびNMM 0.13ml (1.15mmol) のDMF 3ml溶液を -15℃に冷却し、クロロ炭酸エチル 0.11ml (1.15mmol) を滴下し10分間攪拌した。-15℃でアンモンニアガスを吹き込み30分間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール:塩化メチレン=2:100) に付し、Z-N-Me-

D, L-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂ 320mg (67%) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 1.34 (9H, s), 2.85 (3H, s), 2.80-3.40 (3H, m), 5.10 (2H, s), 6.80-7.40 (8H, m)

- 5 上記化合物 320mg と 10%パラジウム-炭素 150mg のメタノール 15ml 溶液を水素雰囲気下 13 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール: アンモニア水: 塩化メチレン = 2: 0.1: 100) に付し、標題化合物 150mg (69%) を得た。

- 10 NMR (a法, CDCl₃): δ 1.37 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 6.90-7.30 (8H, m)

(4) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂ の合成

- 15 Z-Phe-N-Me-Val-OH 240mg (0.581mmol) の塩化メチレン 10ml 溶液に氷冷下、N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂ 110mg (0.387mmol), BOP 257mg (0.581mmol), DIEA 0.10ml (0.581mmol) を加え、氷冷下から徐々に室温に昇温し 23 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、20 N塩酸で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 2) に付し、標題化合物の 4 つのジアステレオアイソマーのうち 2 つずつの混合物としてそれぞれ流出順に、(AB): 80mg (32%) および (CD): 61mg (24%) を得た。

- 25 (AB)

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.20 (1.1H, d, J=6.3Hz), 0.32 (2H, d, J=6.3Hz), 0.50 (0.9H, d, J=6.9Hz), 0.73 (2H, d, J=6.6Hz), 1.33 (9H, s), 1.90-2.20 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.70-3.60 (4H, m),

4. 60-5. 70 (3H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 80-7. 40 (8
H, m)

(CD)

NMR (a法, CDCl_3): δ 0. 20-0. 90 (6H, m), 1. 20
5 -1. 40 (9H, s), 2. 10-2. 35 (1H, m), 2. 50-3. 50
(7H, m), 4. 50-5. 50 (5H, m), 6. 70-7. 40 (8H, m)

(5) Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-F)
-NH₂ (A) および (B) の合成

10 Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-F) -
NH₂ (AB) 104mg (0. 161mmol) と 10%パラジウム-炭素 1
00mgのメタノール 70ml溶液を水素雰囲気下22時間攪拌した。触媒を
濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (展開溶媒 メタノール: アンモニア水: 塩化メチレン=5: 0. 1: 1
00) に付し、Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-
15 -F) -NH₂の2つのジアステレオアイソマーをそれぞれ流出順に、(A): 5
7mg (57%) および (B): 24mg (29%) 得た。

(A)

EI-MS: 512 (M^+)

20 NMR (a法, CDCl_3): δ 0. 34 (3H, d, $J=6. 6\text{Hz}$), 0.
81 (3H, d, $J=6. 6\text{Hz}$), 1. 34 (9H, s), 2. 00-2. 20
(1H, m), 2. 50-3. 45 (3H, m), 2. 98 (1. 5H, s), 3.
01 (1. 5H, s), 3. 89-3. 94 (1H, m), 4. 76 (1H, d,
 $J=10. 6\text{Hz}$), 5. 52-5. 58 (1H, m), 6. 80-7. 40 (8
H, m)

25 (B)

EI-MS: 512 (M^+)

NMR (a法, CDCl_3): δ 0. 20 (0. 4H, d, $J=6. 6\text{Hz}$),
0. 26 (2. 6H, d, $J=6. 6\text{Hz}$), 0. 42 (0. 4H, d, $J=6.$
3Hz), 0. 59 (2. 6H, d, $J=6. 6\text{Hz}$), 1. 33 (9H, s), 1.

8.0-2.10 (1H, m), 2.70-3.50 (1H, m), 2.97 (1.5H, s), 3.10 (1.5H, s), 4.59 (0.1H, d, J=11.2 Hz), 4.67 (0.9H, d, J=10.9 Hz), 5.58-5.64 (1H, m), 6.80-7.40 (8H, m)

5

(実施例9)

Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂

10 (1) N-ベンジルオキシカルボニル-N-Me-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニンアミドの合成

N-Me-L-チロシン 塩酸塩 1.48 g (6.37 mmol) のニトロベンゼン 35 ml に、無水塩化アルミニウム 3.40 g (25.5 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した後、塩化イソブチリル 0.80 ml (7.64 mmol) を加え、100℃にて6時間攪拌した。反応液は室温に戻した後、15 氷水 50 ml と濃塩酸 8 ml の混合物に攪拌下に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した後、減圧下に濃縮した。残さに塩酸を加え4℃で一夜放置した後、沈殿物を濾取し、乾燥することにより、N-Me-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニン塩酸塩 0.90 g を得た。

20 上記化合物 0.90 g (3.39 mmol)、炭酸ナトリウム 1.80 g (17.0 mmol)、1,4-ジオキサン 10 ml、水 10 ml の混合物に、氷冷下、クロロ炭酸ベンジル 0.58 ml (4.07 mmol) を加えた後、室温にて2.5時間攪拌した。水を加え、エーテルで洗浄後、水層を2N塩酸水により酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジルオキシカルボニル-N-Me-L-3-25 -(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニン 0.76 g を得た。

上記化合物 0.75 g (1.88 mmol) のDMF 8 ml 溶液に、氷冷下、NMM 0.25 ml (2.26 mmol) を加え、続いてクロロ炭酸エチル 0.22 ml (2.26 mmol) を加えた。30分間攪拌した後、アンモ

ニアガスを30分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝2：1）に付し、標題化合物 188mg（7%、3工程）を得た。

NMR（α法、CDCl₃）：δ 1.20（6H, d, J=6.9 Hz）、2.8-3.0（1H, m）、2.88（3H, s）、3.3-3.4（1H, m）、3.4-3.6（1H, m）、4.75（3/10H, brs）、4.97（1H, dd, J=8.6, 16.2 Hz）、5.10（2H, dd, J=7.9, 20.6 Hz）、5.40（7/10H, brs）、5.78（3/10H, brs）、6.10（7/10H, brs）、6.91（1H, d, J=8.6 Hz）、7.2-7.4（6H, m）、7.64（1H, s）、12.4（1H, s）

（2）N-Me-Val-N-Me-Phe（4-ヒドロキシ-3-イソブチリル）-NH₂の合成

N-ベンジルオキシカルボニル-N-Me-L-3-（4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル）アラニンアミド 184mg（0.462mmol）のメタノール 3ml溶液に、10%パラジウム炭素 30mgを加え、水素雰囲気下に4時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下に留去することにより、粗 N-Me-L-3-（4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル）アラニンアミド 124mgを得た。

Fmoc-N-Me-Val-OH 146mg（0.414mmol）のTHF（0.6ml）-エーテル（2.4ml）溶液に、氷冷下、塩化オキザリル 0.043ml、次いでDMF 一滴を加え、2時間攪拌した後、さらに室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残さの塩化メチレン 0.8ml溶液を、氷冷下に、上記粗化合物 73mg（0.276mmol）およびDIEA 0.15ml（0.828mmol）の塩化メチレン 1.5ml溶液に加え、10分間攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加えた後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メ

タノール=150:1)に付し、Fmoc-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ 145mg (87%)を得た。

- 5 上記化合物 145mg (0.242mmol)の塩化メチレン 2.5ml 溶液に、ジエチルアミン 2mlを加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下に濃縮した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水=40:1:0.1)に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A):43mg (47%)および、(B):28mg (31%)を得た。
- 10 (3) Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ (A)の合成
- N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ (A) 43mg (0.114mmol)、Z-Phe-OH 51mg (0.171mmol)およびPyCIU 68mg (0.205mmol)の
- 15 塩化メチレン 1ml溶液に、氷冷下、DIEA 0.060ml (0.342mmol)を加え、そのまま2時間、次いで室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=150:1)に付し、Z-Phe-N-Me-
- 20 Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ (A) 64mg (85%)を得た。
- 上記化合物 64mg (0.097mmol)のメタノール 2ml溶液に、10%パラジウム炭素 10mgを加え、水素雰囲気下にて6時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下に留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマト
- 25 グラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0.1)に付し、標題化合物 42mg (82%)を得た。
- EI-MS: 524 (M⁺)
- NMR (α法, CDCl₃): δ 0.68-0.93 (6H, m), 1.15-1.27 (6H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.48-2.95

(3H, m)、2.59 (9/5H, s)、2.83 (9/5H, s)、3.01 (6/5H, s)、3.05 (6/5H, s)、3.26 (3/5H, dd, J=6.8, 14.7Hz)、3.45-3.71 (7/5H, m)、3.74H (3/5H, dd, J=5.7, 8.1Hz)、3.93 (2/5H, dd, J=5.7, 8.1Hz)、4.98 (2/5H, d, J=10.9Hz)、5.10 (3/5H, d, J=10.6Hz)、5.0-5.2 (2/5H, m)、5.30 (1H, brs)、5.44 (3/5H, dd, J=6.7, 9.4Hz)、5.90 (1H, brs)、6.84 (3/5H, d, J=8.6Hz)、6.97 (2/5H, d, J=8.6Hz)、7.1-7.4 (6H, m)、7.65 (3/5H, d, J=1.7Hz)、7.72 (2/5H, d, J=1.7Hz)、12.3 (3/5H, s)、12.4 (2/5H, s)

(4) Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ (B) の合成

N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ (B) 14mg (0.037mmol)、Z-Phe-OH 17mg (0.056mmol) およびPyClU 22mg (0.067mmol) の塩化メチレン 0.3ml 溶液に、氷冷下、DIEA 0.019ml (0.111mmol) を加え、そのまま1時間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=150:1) に付し、Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂ (B) 22mg (91%) を得た。

上記化合物 20mg (0.030mmol) のメタノール 1.5ml 溶液に、10%パラジウム炭素 触媒量を加え、水素雰囲気下にて4時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下に留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0.1) に付し、標題化合物 12mg (75%) を得た。

EI-MS: 524 (M⁺)

NMR (a法, CDCl_3): δ 0.44 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 0.82 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.24 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.0-2.2 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=7.6, 13.5\text{ Hz}$), 2.82-3.07 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s),
 5 3.40 (1H, dd, $J=5.9, 14.8\text{ Hz}$), 3.5-3.7 (1H, m), 3.93 (1H, dd, $J=1.0, 6.3\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=10.9\text{ Hz}$), 5.30 (1H, brs), 5.52 (1H, dd, $J=6.1, 10.1\text{ Hz}$), 6.16 (1H, brs), 6.91 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.14-7.36 (6H, m), 7.64 (1H, s), 12.4 (1H,
 10 s)

(実施例10)

$\text{Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH}_2$

15 (1) 4-アセトキシメチル-5-tert-ブチルフラン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

5-tert-ブチルフラン-2-カルボン酸 4.10g (22.5mmol) の酢酸 40ml 溶液に、パラホルムアルデヒド 3.38g (112mmol) を加え、80℃で攪拌した。2時間後、濃硫酸 0.5ml を加え、4日
 20 間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和 NaHCO_3 水を加えて中和した後、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10) に付し、標題化合物 3.16g (55%) を得た。

25 NMR (a法, CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 2.08 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.05 (2H, s), 7.11 (1H, s)

(2) 5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

4-アセトキシメチル-5-tert-ブチルフラン-2-カルボン酸 メチ

ルエステル 3.16 g (12.4 mmol) のメタノール 15 ml 溶液に、炭酸カリウム 3.08 g (22.3 mmol) を加え、氷冷下、2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 2.51 g (95%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 3.86 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.15 (1H, s)

10 (3) 5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステルの合成

5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステル 515 mg (2.43 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液に、氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.677 ml (3.89 mmol) およびクロロジメチルエーテル 0.277 ml (3.65 mmol) を加え、室温とし、終夜攪拌した。氷冷下、反応液に飽和 NaHCO_3 を加えた後、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、標題化合物 495 mg (80%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 3.40 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.53 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.13 (1H, s)

25 (4) 5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-カルボアルデヒドの合成

水素化リチウムアルミニウム 145 mg (3.82 mmol) の THF 10 ml 懸濁液に、氷冷下、5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステル 490 mg (1.91 mmol) の THF 10 ml 溶液を加え、1 時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチルおよび飽和

NH₄Cl 水を加え、濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを塩化メチレン 20 ml に溶かし、二酸化マンガン 2.49 g (28.7 mmol) を加え、1 日攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去した。

- 5 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4）に付し、標題化合物 379 mg (88%) を得た。
NMR (a 法、CDCl₃): δ 1.41 (9H, s)、3.40 (3H, s)、4.56 (2H, s)、4.68 (2H, s)、7.22 (1H, s)、9.52 (1H, s)

- 10 (5) 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル) アクリル酸 メチルエステルの合成

- カリウム tert-ブトキシド 242 mg (2.16 mmol) の塩化メチレン 6 ml 懸濁液に、窒素雰囲気下、-78℃で、(±)-Z-α-ホスホノグリシン トリメチルエステル 716 mg (2.16 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液を加え、15 分間攪拌した。さらに、5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-カルボアルデヒド 375 mg (1.66 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液を加え、室温として4時間攪拌した。氷冷下、飽和NH₄Cl 水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水
20 で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 664 mg (93%) を得た。

- 25 NMR (a 法、CDCl₃): δ 1.34 (9H, s)、3.39 (3H, s)、3.79 (3H, s)、4.49 (2H, s)、4.65 (2H, s)、5.16 (2H, s)、6.58 (1H, s)、6.66 (1H, brs)、6.98 (1H, s)、7.30-7.40 (5H, m)

(6) Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe の合成

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-メ

トキシメトキシメチルフラン-2-イル) アクリル酸 メチルエステル 640 mg (1.48 mmol) のメタノール 15 ml 溶液に、塩化ニッケル6水和物 176 mg (0.740 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 336 mg (8.88 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをDMF 10 ml に溶かし、氷冷下、60%水素化ナトリウム 67.2 mg (1.68 mmol) およびヨウ化メチル 0.105 ml (1.68 mmol) を加え、30分間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和NH₄Cl 水を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、標題化合物 546 mg (83%) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 1.29 (9H, s), 2.86 (39/23H, s), 2.87 (30/23H, s), 3.00-3.30 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.65 (30/23H, s), 3.75 (39/23H, s), 4.44 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.70-4.95 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.96 (10/23H, s), 5.99 (13/23H, s), 7.30-7.40 (5H, m)

(7) N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe の合成

Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe 536 mg (1.20 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 150 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 295 mg (79%) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 1.29 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.95 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.39 (3H, s), 3.46 (1H, t, J=6.3 Hz), 3.73 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.65

(2H, s), 6.01 (1H, s)

(8) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMeの合成

N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe 285mg (0.911mmol) の塩化メチレン 12ml 溶液に、氷冷下、Z-Phe-N-Me-Val-OH 564mg (1.37mmol)、PyClU 442mg (1.37mmol)、およびDIEA 0.476ml (2.73mmol) を加え、室温として終夜撹拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。
 10 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化合物 542mg (84%)を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.48-0.94 (6H, m), 1.29 (9H, s), 2.16-2.30 (1H, m), 2.62-3.30 (10H, m), 3.36 (1H, s), 3.37 (2H, s), 4.34-4.48 (2H, m), 4.56-4.64 (2H, m), 4.88-5.04 (2H, m), 5.03 (2/3H, s), 5.04 (4/3H, s), 5.86-6.00 (1H, m), 7.16-7.40 (10H, m)

(9) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-NH₂の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe 632mg (0.894mmol) のジオキサン 8ml 溶液に、2N NaOH水溶液 2ml を加え、室温にて2時間撹拌した。氷冷下、2N塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをTHF 10ml 溶液とし、氷冷下、NMM 0.128ml (1.16mmol) および クロロ炭酸エチル 0.111ml (1.16mmol) を加え、15分間撹拌した。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに30分間撹拌した。室温にして放

置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）に付し、標題化合物 481mg（78％）を得た。

- 5 NMR（α法、CDCl₃）：δ 0.48-0.92（6H, m）、1.28（9/2H, s）、1.29（9/2H, s）、2.00-2.30（1H, m）、2.68-3.30（10H, m）、3.38（3H, s）、4.38-4.48（2H, m）、4.61（8/5H, s）、4.64（2/5H, s）、4.80-5.54（6H, m）、5.86-6.20（2H, m）、7.16-7.40（10H, m）

（10）Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂の合成

- Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ 420mg
 15 （0.607mmol）のメタノール 5ml溶液に、10％パラジウム-炭素 150mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝10：1）に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーをそれぞれ流出順に、（A）：97.2mg（29％）および（B）：9
 20 5.0mg（28％）を得た。

（11）Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂（A）の合成

- Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂（A） 97.0mg
 25 g（0.174mmol）のTHF 1ml溶液に、氷冷下、6N塩酸 1mlを加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝10：1）に付し、標題化合物 4

0. 7 mg (46%) を得た。

EI-MS: (M⁺) 514

NMR (a法, CDCl₃): δ 0. 60-1. 02 (6H, m), 1. 27 (18/5H, s), 1. 30 (18/5H, s), 1. 34 (9/5H, s), 2. 10-2. 26 (1H, m), 2. 58-3. 14 (5H, m), 2. 69 (1H, s), 2. 76 (1H, s), 2. 96 (4/7H, s), 2. 99 (10/7H, s), 3. 01 (10/7H, s), 3. 07 (4/7H, s), 3. 82-3. 98 (1H, m), 4. 43 (1/3H, s), 4. 49 (10/21H, s), 4. 53 (4/21H, s), 4. 88-5. 46 (3H, m), 5. 85 (8/21H, s), 6. 02 (10/21H, s), 6. 09 (4/21H, s), 6. 10-6. 20 (1H, m), 7. 12-7. 40 (5H, m)

(12) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)] Ala-NH₂ (B) の合成

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-NH₂ (B) 94. 1 mg (0. 169 mmol) の THF 1 ml 溶液に、氷冷下、6N塩酸 1 ml を加え、室温にて2時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 47. 8 mg (55%) を得た。

EI-MS: (M⁺) 514

NMR (a法, CDCl₃): δ 0. 59-0. 99 (6H, m), 1. 27 (9/2H, s), 1. 29 (9/2H, s), 2. 02-2. 15 (1H, m), 2. 68 (1H, dd, J=8. 6, 13. 3 Hz), 2. 80-3. 12 (4H, m), 3. 01 (6/5H, s), 3. 02 (9/5H, s), 3. 07 (9/5H, s), 3. 08 (6/5H, s), 3. 86-4. 02 (1H, m), 4. 40-4. 56 (2H, m), 4. 88-5. 62 (3H, m), 5. 89 (2/7H, s), 5. 97 (5/21H, s), 5. 98 (10/21H, s), 6. 10-6. 4

0 (1H, m)、7.12-7.40 (5H, m)

(実施例11)

Phe-N-Me-Val-Tyr (3-NMe₂)-NH₂

5 (1) N-Me-Tyr (Bzl)-NH₂の合成

Boc-N-Me-Tyr (Bzl)-OH 1.35g (3.51mmol) のTHF 35ml溶液に、氷冷下、NMM 0.463ml (4.21mmol) および クロロ炭酸エチル 0.403ml (4.21mmol) を加え、15分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに30分
10 間攪拌した。室温にして放置後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付し、Boc-N-Me-Tyr (Bzl)-NH₂ 1.32g (98%) を得た。

15 上記化合物 1.32g (3.44mmol) の塩化メチレン 10ml溶液に、TFA 5mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧化に留去した後、氷冷下、飽和NaHCO₃水を加え中和し、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=20:1) に付し、標題化合物 791mg (79%) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 2.31 (3H, s)、2.60-2.78 (1H, m)、3.10-3.22 (2H, m)、5.05 (2H, s)、5.30 (1H, brs)、6.94 (2H, d, J=8.6Hz)、6.99 (1H, brs)、7.15 (2H, d, J=8.6Hz)、7.30-7.56 (5H, m)

25 (2) Fmoc-N-Me-Val-N-Me-Tyr (Bzl)-NH₂の合成

N-Me-Tyr (Bzl)-NH₂ 329mg (1.16mmol) のTHF 15ml溶液に、氷冷下、Fmoc-N-Me-Val-OH 533mg (1.51mmol)、CMP I 415mg (1.62mmol) およびTE

A 0.323 ml (2.32 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、

5 標題化合物 680 mg (95%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 0.17 (6/5H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 0.40 (3/5H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 0.42 (6/5H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 0.72 (3/5H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.77 (6/5H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.88 (6/5H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.10-2.30 (1H, m), 2.31 (3/2H, s), 2.33 (3/2H, s), 2.58-3.32 (3H, m), 2.80 (3/4H, s), 2.90 (3/2H, s), 2.96 (3/4H, s), 3.51 (2/3H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 4.14-4.68 (4H, m), 4.74-5.40 (5H, m), 5.26 (1/2H, brs), 5.83 (1/2H, brs), 5.92 (1/2H, brs), 6.10 (1/2H, brs), 6.79 (1/2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.05 (1/2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.13 (1/2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.22-7.62 (8H, m), 7.70-7.80 (2H, m)

(3) N-Me-Val-N-Me-Tyr-NH₂ の合成

20 Fmoc-N-Me-Val-N-Me-Tyr(Bzl)-NH₂ 802 mg (1.29 mmol) を、MeOH 6 ml、酢酸エチル 6 ml の混合溶液に溶かし、20%水酸化パラジウム-炭素 150 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて2日間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 216 mg (55%) を得た。

25 NMR (a法, CDCl_3): δ 0.39 (1/2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.75 (1/2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.93 (5/2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 0.96 (5/2H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.84 (5/2H, s), 2.22 (1/2H, s), 2.90-3.24 (3H, m), 2.98 (2H,

s), 3.49 (1H, s), 5.27 (1H, brs), 5.56 (1H, dd, $J=6.3, 10.2$ Hz), 6.10 (1H, brs), 6.72 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 6.99 (1/6H, d, $J=8.2$ Hz), 7.08 (5/6H, d, $J=8.2$ Hz)

5 (4) Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr-NH₂の合成

N-Me-Val-N-Me-Tyr-NH₂ 185mg (0.603mmol) のTHF 6ml溶液に、氷冷下、Fmoc-Phe-OH 304mg (0.784mmol), CMP I 200mg (0.784mmol) およびTEA 0.168ml (1.21mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、
10 標題化合物 197mg (48%) を得た。

NMR (a法, CDCl₃): δ 0.72 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 0.90 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 0.94-1.04 (2H, m), 2.20-2.40 (1H, m), 2.35 (3/2H, s), 2.68 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 2.98 (3/2H, s), 4.10-4.40 (3H, m), 4.60-5.02 (3H, m), 5.20-5.44 (3H, m), 5.90 (1H, brs), 6.60-6.98 (4H, m), 7.02-7.20 (1H, m), 7.28-7.80 (10H, m)

20 (5) Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr (3-NO₂)-NH₂の合成

Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr-NH₂ 230mg (0.340mmol) の塩化メチレン 1ml、酢酸 1ml混合溶液に、氷冷下、発煙硝酸 0.03mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、
25 標題化合物 204mg (83%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 0.70–0.92 (6H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.76 (2H, s), 2.82 (2H, s), 3.00 (1H, s), 3.04 (1H, s), 2.60–3.40 (4H, m), 4.10–4.50 (3H, m), 4.80–5.50 (5H, m), 5.91 (1H, br s), 7.02–8.00 (15H, m), 10.39 (2/3H, s), 10.49 (1/3H, s)

(6) Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr (3-NMe₂)-NH₂ の合成

Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr (3-NO₂)-NH₂ 203 mg (0.282 mmol) のエタノール 3 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 150 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応液にホルムアルデヒド液 (35%) 0.145 mmol (1.69 mmol) を加え、水素雰囲気下さらに終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1) に付し、標題化合物 165 mg (81%) を得た。

(7) Phe-N-Me-Val-Tyr (3-NMe₂)-NH₂ の合成

Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr (3-NMe₂)-NH₂ 163 mg (0.227 mmol) の塩化メチレン 1.5 ml 溶液に、ジエチルアミン 1 ml を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=10:1:0.1) に付し、標題化合物 91.2 mg (81%) を得た。

25 EI-MS: (M⁺) 497

NMR (a法, CDCl_3): δ 0.52 (3/4H, d, J=6.6 Hz), 0.78 (3/4H, d, J=6.3 Hz), 0.80 (9/4H, d, J=6.6 Hz), 0.92 (9/4H, d, J=6.3 Hz), 2.20–2.38 (1H, m), 2.46 (2H, s), 2.56 (4H, s), 2.64 (2H, s),

2. 75 (2H, s)、2. 70-3. 04 (3H, m)、3. 01 (1H, s)、
 3. 02 (1H, s)、3. 17 (2/3H, dd, J=5. 6, 14. 8Hz)、
 3. 33 (1/3H, dd, J=7. 0, 13. 8Hz)、3. 73 (2/3H,
 dd, J=6. 0, 7. 6Hz)、3. 02 (1/3H, dd, J=6. 0, 7.
 5 6Hz)、4. 88-5. 12 (1H, m)、5. 30 (1H, brs)、5. 42
 (1H, dd, J=6. 0, 10. 2Hz)、5. 91 (1H, brs)、6. 6
 6 (2/3H, dd, J=1. 7, 8. 2Hz)、6. 73 (2/3H, d, J=
 8. 2Hz)、6. 86 (1/3H, d, J=8. 2Hz)、6. 93 (1/3H,
 dd, J=1. 6, 8. 2Hz)、7. 01 (2/3H, d, J=1. 7Hz)、
 10 7. 06 (1/3H, d, J=1. 6Hz)、7. 10-7. 40 (5H, m)

(実施例12)

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-
 カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH₂

15 (1) 5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメ
 チルフラン-2-カルボン酸 メチルエステルの合成

5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチ
 ルエステル 7. 17 g (33. 8mmol) のDMF 100ml 溶液に、氷
 冷下、イミダゾール 2. 30 g (33. 8mmol) およびtert-ブチル
 20 ジメチルクロロシラン 5. 09 g (33. 8mmol) を加え2時間攪拌した。
 氷冷下、反応液に飽和NaHCO₃を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和
 食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し
 た。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチ
 ル: n-ヘキサン=1:4)に付し、標題化合物 10. 7 g (97%)を得た。
 25 NMR (α法, CDCl₃): δ 0. 08 (6H, s)、0. 92 (9H, s)、
 1. 36 (9H, s)、3. 85 (3H, s)、4. 62 (2H, s)、7. 12 (1
 H, s)

(2) 5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメ
 チルフラン-2-カルボアルデヒドの合成

水素化リチウムアルミニウム 503mg (13.3mmol) のジエチルエーテル 20ml 懸濁液に、氷冷下、5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステル 2.16g (6.63mmol) のジエチルエーテル 20ml 溶液を加え、1時間
 5 攪拌した。氷冷下、酢酸エチルおよび飽和NH₄Cl水を加え、濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを塩化メチレン 80ml に溶かし、二酸化マンガン 5.76g (66.3mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去し、標題化合物 1.58g (81%) を
 10 得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.38 (9H, s), 4.66 (2H, s), 7.23 (1H, s), 9.50 (1H, s)

(3) 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル) アクリル
 15 酸 メチルエステルの合成

カリウム tert-ブトキシド 645mg (5.75mmol) の塩化メチレン 25ml 懸濁液に、窒素雰囲気下、-78℃で、(±)-Z-α-フォスフォノグリシン トリメチルエステル 1.82g (5.50mmol) の塩
 20 化メチレン 10ml 溶液を加え、15分間攪拌した。さらに、5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-カルボアルデヒド 1.48g (5.00mmol) の塩化メチレン 10ml 溶液を加え、室温として終夜攪拌した。氷冷下、飽和NH₄Cl水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥
 25 後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) に付し、標題化合物 1.65g (66%) を得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.31 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.16 (2

H, s)、6.60 (1H, s)、6.68 (1H, brs)、6.98 (1H, s)、
7.30-7.40 (5H, m)

(4) Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-OMeの合成

- 5 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)アクリル酸メチルエステル 1.65g (3.29mmol)のメタノール 30ml溶液に、氷冷下、塩化ニッケル6水和物 782mg (3.29mmol)および水素化ホウ素ナトリウム 996mg (26.3mmol)を加え、室温として終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、Z-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-OMe 801mg (48%)
15 を得た。

- 上記化合物 800mg (1.59mmol)のDMF 15ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(60%) 82.7mg (2.07mmol)およびヨウ化メチル 0.198ml (3.18mmol)を加え、1時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和NH₄Cl水を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、水、
20 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、標題化合物 697mg (85%)を得た。

- NMR (a法, CDCl₃): δ 0.05 (36/11H, s)、0.06 (30/11H, s)、0.89 (54/11H, s)、0.90 (45/11H, s)、1.26 (45/11H, s)、1.27 (54/11H, s)、2.85 (15/11H, s)、2.87 (18/11H, s)、2.96-3.30 (2H, m)、3.64 (15/11H, s)、3.74 (18/11H, s)、4.55 (2H, s)、4.70-5.12 (3H, m)、5.96 (15/11H, s)、5.99

(1.8/1.1H, s), 7.30-7.40 (5H, m)

(5) Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂の合成

Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-OMe 697mg (1.35mmol) のジオキサン 7ml 溶液に、NaOH 162mg (4.05mmol) の水 7ml 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷下、2N塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをTHF 13ml 溶液とし、氷冷下、NMM 0.178ml (1.62mmol) および クロロ炭酸エチル 0.155ml (1.62mmol) を加え、10分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに30分間攪拌した。室温にして放置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4）に付し、標題化合物 427mg (63%) を得た。

(6) N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂の合成

Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ 425mg (0.847mmol) のメタノール 8ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 100mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 107mg (34%) を得た。

NMR (α法、CDCl₃): δ 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.30 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J=9.9, 15.2Hz), 3.10-3.24 (2H, m), 4.59 (2H, s), 5.31 (1H, brs), 6.05 (1H, s), 7.15 (1H, brs)

(7) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂の合成

N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ 33.0mg (0.0897mmol)のTHF 1ml溶液に、氷冷下、Z-Phe-N-Me-Val-OH 48.2mg (0.117mmol)、CMP1 29.9mg (0.117mmol)およびTEA 0.038ml (0.27mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗淨した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーそれぞれについて流出順に、(A):15.5mg (23%)および(B):13.3mg (20%)を得た。

15 (8) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ホルミルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (A)の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (A) 14.1mg (0.0185mmol)のTHF 1ml溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(1M THF溶液) 0.0925ml (0.0925mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和NH₄Cl水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗淨した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを塩化メチレン 1mlに溶かし、二酸化マンガン 32.2mg (0.370mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、標題化合物 8.5mg (71%)を得た。

(9) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (A)の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ホルミルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (A) 8.0mg (0.012mmol)のtert-ブタノール 0.4ml、2-メチル-2-ブテン 0.2mlの混合溶液に、氷冷下、1.0N亜塩素酸ナトリウム溶液(20%リン酸
5 二水素ナトリウム水溶液) 1.0mlを加え、室温として30分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 8.0mg (98%)を得た。

(10) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (A) の合成
10

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (A) 7.0mg (0.0106mmol)のメタノール 1ml溶液に、10%パラジウム-炭素 5mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮
15 し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 3.0mg (54%)を得た。

NMR (a法, CD₃OD): δ 0.49 (3H, d, J=6.6Hz)、0.56 (3H, d, J=6.6Hz)、1.32 (9H, s)、1.98-2.10
20 (1H, m)、2.90 (3H, s)、3.06 (3H, s)、2.80-3.14 (4H, m)、4.50-4.60 (1H, m)、4.80-4.88 (1H, m)、5.32-5.44 (1H, m)、6.36 (1H, s)、7.20-7.34 (5H, m)

(11) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (B) の合成
25

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (B) 481mg (0.631mmol)のTHF 6ml溶液に、氷冷下、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 1M溶液) 3.16ml (3.

16 mmol) を加え、3 時間攪拌した。反応液に飽和 NH_4Cl 水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 1) に付し、Z-Phe-N-Me-Val-N-Me- [3- (5-tert-butyl-4-hydroxymethylfuran-2-yl)] Ala-NH₂ (B) 382 mg (93%) を得た。

上記化合物 382 mg (0.589 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液に、二酸化マンガン 512 mg (5.89 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去し、残さをtert-butanol 10 ml、2-メチル-2-ブテン 5 ml の混合溶液とし、氷冷下、1.0 N 亜塩素酸ナトリウム溶液 (20% リン酸二水素ナトリウム水溶液) 10 ml を加え、室温として3 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 274 mg (70%) を得た。

(12) Phe-N-Me-Val-N-Me- [3- (5-tert-butyl-4-carboxyfuran-2-yl)] Ala-NH₂ (B) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me- [3- (5-tert-butyl-4-carboxyfuran-2-yl)] Ala-NH₂ (B) 10.2 mg (0.0154 mmol) のメタノール 1 ml 溶液に、10% パラジウム-炭素 3 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール = 10 : 1) に付し、標題化合物 5.7 mg (70%) を得た。

NMR (a 法, CD_3OD): δ 0.40 (1/3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.57 (2/3H, d, $J=6.0$ Hz), 0.64 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=6.2$ Hz), 1.39, 1.43, 1.44 (total 9H, each s), 2.10-2.24 (1H, m), 2.43 (3/5H, s), 2.65 (3/5H, s), 2.76 (12/5H, s), 3.09 (12/5H, s), 2.68-3.10 (4H, m), 4.40-4.60 (1

H, m)、5.02-5.14 (1H, m)、5.36-5.46 (1H, m)、6.12 (5/7H, s)、6.16 (1/7H, s)、6.47 (1/7H, s)、7.20-7.40 (5H, m)、7.85 (1H, s)

5 (実施例13)

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH₂

(1) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH₂の合成

- 10 Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH₂ (A) 257mg (0.388mmol) のTHF 4ml 溶液に、氷冷下、NMM 0.077ml (0.698mmol) および クロロ炭酸エチル 0.056ml (0.582mmol) を加え、5分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながら
- 15 さらに1時間攪拌した。室温にして放置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル)に付し、標題化合物 59.2mg (23%)を得た。

- 20 (2) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH₂の合成

- Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH₂ 58.0mg (0.0877mmol) のメタノール 1ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 20mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 7.5mg (16%)を得た。
- 25

NMR (α法、CD₃OD): δ 0.64 (18/5H, t, J=6.6Hz)、0.74 (6/5H, d, J=6.6Hz)、0.89 (6/5H, d, J=6.

3 Hz)、1.36 (27/5H, s)、1.39 (18/5H, s)、2.00
 -2.20 (1H, m)、2.68-2.90 (1H, m)、2.81 (1H, s)、
 3.00 (2H, s)、3.12 (3H, s)、2.94-3.20 (2H, m)、
 3.20-3.40 (1H, m)、3.81 (2/7H, dd, J=3.6, 10.
 5 Hz)、3.99 (5/7H, t, J=6.9 Hz)、4.84 (5/7H, d,
 J=10.8 Hz)、4.93 (2/7H, d, J=10.5 Hz)、5.06-
 5.18 (1H, m)、5.45 (1H, dd, J=5.3, 10.8 Hz)、5.
 73 (2H, brs)、6.13 (5/7H, s)、6.20 (2/7H, brs)、
 6.27 (2/7H, s)、6.40 (5/7H, brs)、7.18-7.40
 10 (5H, m)

(実施例14)

Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-iso-C₃F₇)-NH

2
 15 (1) 2-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メチルアニソールの合成
 2-ヨード-4-メチルアニソール 4.57 g (18.43 mmol) のDM
 F 3.3 ml 溶液に、銅粉 4.68 g (73.71 mmol) およびヨウ化
 ヘプタフルオロイソプロピル 5.43 ml (37.60 mmol) を加え、1
 40℃で14時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水およびエーテルを加えセ
 20 ライト濾過をした。濾液をエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫
 酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン) に付し、標題化合物 3.6
 4 g (68%) を得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 2.33 (3H, s)、3.81 (3H, s)、
 25 6.90 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.27 (1H, dd, J=8.2, 2.
 0 Hz)、7.36 (1H, d, J=2.0 Hz)

(2) 3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルプロミドの合
 成

2-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メチルアニソール 3.44 g (11.

86mmol) の四塩化炭素 60ml 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド 2.2g (12.22mmol)、25%含水過酸化ベンゾイル 384mg (1.19mmol) を加え、加熱還流下30分間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン) に付し、標題化合物 2.95g (67%) を得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 3.86 (3H, s)、4.50 (2H, s)、6.98 (1H, d, J=8.6Hz)、7.53 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz)、7.59 (1H, d, J=2.0Hz)

(3) 3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルヨージドの合成

3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルブロミド 2.95g (7.99mmol) のアセトン 90ml 溶液に、ヨウ化ナトリウム 12.0g (79.9mmol) を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。有機層を、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 3.12g (94%) を得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 3.84 (3H, s)、4.46 (2H, s)、6.93 (1H, d, J=8.6Hz)、7.51 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz)、7.58 (1H, d, J=2.0Hz)

(4) N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-D, L-Phe(3-iso-C₃H₇-4-メトキシ)-OEt の合成

カリウムtert-ブトキシド 1.01g (9.00mmol) のTHF 17ml 溶液を窒素雰囲気下-78℃に冷却し、N-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリシンエチルエステル 1.55g (7.50mmol) のTHF 17ml 溶液を滴下した。35分間攪拌した後、3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルヨージド 3.12g (7.50mmol) のTHF 25ml 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒

を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1)に付し、標題化合物 2.92g (79%)を得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 1.21 (3H, t, J=7.3Hz)、2.39 (3H, s)、2.45 (3H, s)、3.07-3.24 (2H, m)、3.82 (3H, s)、4.13 (2H, q, J=7.3Hz)、4.58 (1H, d, J=7.6, 5.3Hz)、6.90 (1H, d, J=8.6Hz)、7.33 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz)、7.43 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz)

10 (5) D, L-Phe (3-iso-C₃F₇-4-メトキシ)-OEtの合成
N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-D, L-Phe (3-iso-C₃H₇-4-メトキシ)-OEt 2.92g (5.90mmol)のジオキサン 60ml溶液に、2規定塩酸 30ml加え、室温下7時間攪拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩
15 水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:ジクロロメタン=5:100)に付し、標題化合物 1.04g (59%)を得た。

NMR (a法、CDCl₃): δ 1.24 (3H, d, J=7.3Hz)、2.88-3.07 (2H, m)、3.66-3.71 (1H, m)、3.83 (3H, s)、4.15 (2H, q, J=7.3Hz)、6.95 (1H, d, J=8.6Hz)、7.34 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz)、7.39 (1H, d, J=2.0Hz)

(6) Z-D, L-Phe (3-iso-C₃F₇-4-メトキシ)-OEtの合成

25 D, L-Phe (3-iso-C₃F₇-4-メトキシ)-OEt 1.04g (3.48mmol)のジオキサン 12ml溶液と炭酸ナトリウム 406mg (3.83mmol)の水溶液 9mlの混合溶液に、氷冷下クロロ炭酸ベンジル 0.59 ml (4.17mmol)を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナ

トリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n -ヘキサン：ジクロロメタン＝2：3）に付し、
 標題化合物 1. 39 g (95%) を得た。

NMR (a法, $CDCl_3$): δ 1.23 (3H, d, $J=7.3$ Hz)、3.
 5 00-3.20 (2H, m)、3.82 (3H, s)、4.14 (2H, q, $J=$
 7.3 Hz)、4.58-4.69 (1H, m)、5.10 (2H, s)、5.25
 -5.35 (1H, m)、6.90 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7.22-7.
 35 (7H, m)

(7) Z-D, L-N-Me-Phe (3-iso- C_3F_7 -4-メトキシ)
 10 -OEt の合成

Z-D, L-Phe (3-iso- C_3F_7 -4-メトキシ) -OEt 1. 3
 9 g (3.32 mmol) のDMF 20 ml 溶液に氷冷下、60%水素化ナト
 リウム 167 mg (4.17 mmol) およびヨウ化メチル 0.32 ml (5.
 14 mmol) を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル
 15 で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒
 を留去し、標題化合物 1.43 g (100%) を得た。

NMR (a法, $CDCl_3$): δ 1.18-1.26 (3H, m)、2.79
 (1.9H, s)、2.82 (1.1H, s)、2.90-3.40 (2H, m)、
 3.82 (3H, s)、4.05-4.25 (2H, m)、4.70-5.00 (1
 20 H, m)、5.07 (2H, s)、6.82-6.91 (1H, m)、7.20-7.
 37 (7H, m)

(8) Z-D, L-N-Me-Phe (3-iso- C_3F_7 -4-メトキシ)
 -NH₂ の合成

Z-D, L-N-Me-Phe (3-iso- C_3F_7 -4-メトキシ) -OE
 25 t 1.43 g (3.30 mmol) のジオキサン 40 ml 溶液に2規定水酸
 化ナトリウム水溶液 40 ml を加え、室温下5時間半攪拌した。反応液に2規
 定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減
 圧下溶媒を留去し、粗Z-D, L-N-Me-Phe (3-iso- C_3F_7 -4-
 メトキシ) -OH 1.74 g を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 2.78 (1.9H, s), 2.83 (1.1H, s), 3.00-3.40 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.70-4.90 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.85-6.91 (1H, m), 7.10-7.40 (7H, m)

- 5 上記粗化合物 1.74gのDMF 13ml溶液にNMM 0.46ml (4.15mmol)を加え、 -15°C に冷却しクロロ炭酸エチル 0.40ml (4.15mmol)を加え15分間攪拌し、更にアンモニアガスを吹き込みながら -15°C で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。
- 10 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:ジクロロメタン=3:100)に付し、標題化合物 1.58g (91%)を得た。

- 15 NMR (a法, CDCl_3): δ 2.84 (3H, s), 2.80-3.40 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.50-5.00 (1H, m), 5.07 (2H, m), 5.40-6.20 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.10-7.40 (7H, m)

- (9) D, L-N-Me-Tyr (3-iso- C_3F_7)- NH_2 の合成
- Z-D, L-N-Me-Phe (3-iso- C_3F_7 -4-メトキシ)- NH_2 1.58g (3.78mmol)と10%パラジウム炭素 500mgのメタノール 50ml溶液を水素雰囲気下13時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下留去し、粗D, L-N-Me-Tyr (OMe-3-iso- C_3F_7) 780mg (73%)を得た。
- 20

- 25 NMR (a法, CDCl_3): δ 2.33 (3H, s), 2.77 (1H, d, $J=14.8, 9.9\text{Hz}$), 3.13-3.22 (2H, m), 3.84 (3H, s), 5.40-5.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

上記粗化合物 660mg (1.75mmol)に、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0M) 50mlを加え、室温下13時間半攪拌した。反応液

を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、標題化合物 600mg (95%) を得た。

NMR (a法, CDCl_3): δ 2.20 (3H, s), 2.63–2.83 (2H, m), 3.10 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

(10) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-iso- C_3F_7)- NH_2 の合成

Z-Phe-N-Me-Val-OH 730mg (1.77mmol) と D, L-N-Me-Tyr (3-iso- C_3F_7)- NH_2 640mg (1.77mmol) の THF 20ml 溶液に氷冷下、CMP I 543mg (2.12mmol) と TEA 0.37 ml (2.66mmol) を加え、氷冷下1時間攪拌後、室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール:ジクロロメタン=2:100) に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーそれぞれについて、流出順に、(A): 330mg (25%) および (B): 390mg (29%) を得た。

(A)

NMR (a法, CDCl_3): δ 0.41 (0.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.47 (0.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.71 (2.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.85 (2.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.10–2.30 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.60–3.20 (4H, m), 2.98 (3H, s), 4.60–4.70 (1H, m), 5.00–5.20 (2H, m), 5.74 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.12–7.40 (12H, m)

(B)

NMR (a法, CDCl_3): δ 0.16 (1.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.50 (1.5H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.68–0.88 (3H, m),

2. 15-2. 35 (1H, m)、2. 75-3. 10 (4H, m)、2. 90 (3
H, s)、2. 99 (3H, s)、3. 40-3. 60 (1H, m)、4. 65 (1
H, d, $J=10.5$ Hz)、4. 70-5. 65 (3H, m)、5. 00-5.
10 (2H, m)、6. 81 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、7. 10-7. 4
5 0 (12H, m)

(11) Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-iso-C₃F₇)
-NH₂ (A) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-iso-C₃F₇) -
NH₂ (A) 330mg (0. 437mmol) と10%パラジウム炭素 1
10 50mgのメタノール 40ml溶液を水素雰囲気下13時間攪拌した。触媒を
セライトで濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:アンモニア水:ジクロロメタン=2:
0. 1:100)に付し、標題化合物 204mg (75%)を得た。

EI-MS: 622 (M⁺)

15 NMR (α法, CDCl₃): δ 0. 46 (0. 5H, d, $J=6.9$ Hz)、
0. 52 (0. 5H, d, $J=6.9$ Hz)、0. 77 (2. 5H, d, $J=6.$
6 Hz)、0. 89 (2. 5H, d, $J=6.6$ Hz)、2. 15-2. 35 (1
H, m)、2. 40-3. 40 (4H, m)、2. 95 (3H, s)、2. 96 (3
H, s)、3. 80-3. 85 (1H, m)、5. 00 (1H, d, $J=10.9$
20 Hz)、5. 35-5. 45 (1H, m)、5. 45-5. 55 (1H, m)、6.
70 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、7. 00-7. 40 (7H, m)

(12) Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-iso-C₃F₇)
-NH₂ (B) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-iso-C₃F₇) -
25 NH₂ (B) 390mg (0. 516mmol) と10%パラジウム炭素 2
00mgのメタノール 50ml溶液を水素雰囲気下13時間攪拌した。触媒を
セライトで濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:アンモニア水:ジクロロメタン=4:
0. 1:100)に付し、標題化合物 174mg (54%)を得た。

EI-MS: 622 (M^+)

NMR (a法, $CDCl_3$): δ 0.34 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 0.64 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.90-2.10 (1H, m), 2.60-3.10 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.42-3.49 (1H, m), 3.98 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 4.65 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 5.20-5.40 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.10-7.40 (7H, m)

(試験例1)

10 モチリン受容体結合試験

モチリン受容体結合試験は次の方法で行った [Vantrappen et al., Regul. Peptides, 15, 143 (1986)]. 屠殺したウサギより十二指腸を摘出し、粘膜を剥離後、50mM Tris 溶液中で homogenize して蛋白液とした。蛋白液を ^{125}I モチリン 25 pM と共にインキュベートした後に、蛋白に結合した放射活性を測定した。インキュベート液中に何も添加しなかった際の放射活性と、大過剰のモチリン ($10^{-7}M$) を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。薬物の活性は特異的結合を 50% に減少させる濃度 (IC_{50} , nM) で表した。結果を表B-1に示す。

20 (試験例2)

ウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用

モチリンによるウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用を次の方法で調べた。屠殺したウサギより摘出した十二指腸標本 (5×15 mm) を、 $28^\circ C$ に加温した Krebs 溶液を満たした恒温槽 (organ bath 10ml) 中に縦走筋方向に懸垂した。混合ガス (95% O_2 、5% CO_2) を Krebs 溶液に連続的に通気し、十二指腸標本の収縮は、isotonic transducer (ME-3407, ME Commercial, Tokyo, Japan) を介して等張性 (負荷 1 g) に記録した。収縮の程度はアセチルコリン $10^{-4}M$ の濃度による収縮を 100% として、それに対する割合で示した。薬物の活

性は、恒温槽内に添加したモチリンによる濃度依存的収縮に対する影響を、 pA_{50} 値として計算した。結果を表B-1に示す。

表 B - 1

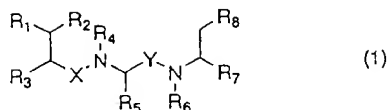
実施例番号	モチリン受容体結合試験	収縮抑制試験
	IC_{50} (nM)	pA_{50}
7 (A)	3.5	7.58

産業上の利用の可能性

- 本発明の化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、過敏性
- 5 腸症候群治療薬等の医薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1):



(式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、または、炭素

5 数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し、

R_2 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表し、

R_3 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表し、

10 表し、

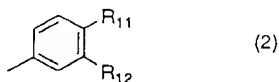
R_4 は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表し、

R_5 は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

15 R_6 は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表し、

R_7 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、 $-CO-N(R_9)R_{10}$ を表し、

R_8 は、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環、または一般式(2)



を表し、

R_9 および R_{10} は、同一または異なって、水素原子、または、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表し、

R_{11} は、水酸基、または、ハロゲン原子を表し、

- R_{12} は、 R_{11} が水酸基のときは、置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表し、
- 5 R_{11} がハロゲン原子のときは、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、
- 10 炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表し、
- 15

Xは、カルボニル基、または、メチレン基を表し、

Yは、カルボニル基、または、メチレン基を表す)

で表される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

- 20 2. 一般式(1)において、
 R_8 が、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
3. 一般式(1)において、
 R_8 が、一般式(2)で示される基である請求項1記載の化合物、その水和物、
- 25 またはその薬学的に許容しうる塩。
4. 一般式(1)において、
 R_1 が、フェニル基、パラフルオロフェニル基、パラヒドロキシフェニル基、2-ピリジル基、2-チアゾリル基、または、3-インドリル基である請求項1～3記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

5. 一般式(1)において、
R₂が、水素原子またはメチル基である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
6. 一般式(1)において、
- 5 R₃が、水素原子またはアミノ基である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
7. 一般式(1)において、
R₄が、水素原子またはメチル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
- 10 8. 一般式(1)において、
R₅が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3, -ヘキサフルオロ-2-プロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシルメチル基である請求項1
15 ~7のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
9. 一般式(1)において、
R₆が、水素原子またはメチル基である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
- 20 10. 一般式(1)において、
R₇が、メチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、または、ジメチルカルバモイル基である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。
11. 一般式(1)において、
- 25 R₈が、3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル基、3-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-パーフルオロイソプロピルフェニル基、3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル基、3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル基、3-メチルインドール-5-イル基、3, 3-ジメチルインドリン-5-イル基、3, 3

ージメチルインドリノン-5-イル基、5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-スルファモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル基、2-tert-ブチル-ピリジン-4-イル基、または、5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル基である請求項1もしくは4~10のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

12. Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂、Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH₂、Phe-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-F)-NH₂、Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH₂からなる化合物群から選択される請求項1に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

13. 請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

14. 請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニスト。

15. 請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤。

16. 請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07K 5/078, A61K 38/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07K 5/078, A61K 38/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), REGISTRY (STN), CA (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PA	WO, 99/9053, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 February, 1999 (25.02.99) & AU, 9886490, A	1,3-11,13-16 12
X A	JP, 10-182479, A (Morinaga Milk Ind. Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98) (Family: none)	1,2,4,5,7, 9-11,13-15 12,16
X A	WO, 97/889, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 09 January, 1997 (09.01.97) & EP, 838472, A	1,2,4-10,13 12,16
X A	WO, 94/11018 (BIOMEASURE INC), 26 May, 1994 (26.05.94) & EP, 644772, A & JP, 7-503485	1,3,4-10,13 12,16
X A	Colette T., et al. "Selective ligands for the μ , δ and κ opioid receptors identified from a single mixture based tetrapeptide positional scanning combinatorial library", The Journal of Biological Chemistry (July, 1998), Vol. 278, No. 30, pages 18848-18856	1,2,4-10,13 12,16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 09 November, 1999 (09.11.99)		Date of mailing of the international search report 24 November, 1999 (24.11.99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05215

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Daniela Pinzani, et al. "Glycosyl derivatives of NK2 tachykinin receptor antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(1996), Vol. 6, No. 4, pages 367-372	1,2,4-10,13 12,16
X A	Kevin T. Chapman, et al. "Inhibition of matrix metalloproteinase by N-carboxyalkyl peptides", J. Med. Chem.(1993), Vol. 36, No. 26, pages 4293-4301	1,2,4-10,13 12,16

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/05215

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl^a C 07 K 5/078, A 61 K 38/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl^a C 07 K 5/078, A 61 K 38/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(DIALOG), WPI(DIALOG), REGISTRY(STN), CA(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	WO, 99/9053, A1 (中外製薬株式会社) 25. 2月. 1999 (25. 02. 99) & AU, 9886490, A	1, 3-11, 13-16 12
X A	JP, 10-182479, A (森永乳業株式会社) 7. 7月. 1998 (07. 07. 98) (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 7, 9-11, 13-15 12, 16
X A	WO, 97/889, A1 (旭化成工業株式会社) 9. 1月. 1997 (09. 01. 97) & EP, 838472, A	1, 2, 4-10, 13 12, 16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 11. 99

国際調査報告の発送日

24.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富水 みどり

4 N

9 1 5 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 94/11018 (BIOMEASURE INC) 26. 5月. 1994 (26. 05. 94) & EP, 644772, A & JP, 7-503485	1, 3, 4-10, 13 12, 16
X A	Colette T., et al. "Selective ligands for the μ , δ and κ opioid receptors identified from a single mixture based tetrapeptide positional scanning combinatorial library", The Journal of Biological Chemistry (July, 1998), Vol. 278, No. 30, p. 18848-18856	1, 2, 4-10, 13 12, 16
X A	Daniela Pinzani, et al. "Glycosyl derivatives of NK2 tachykinin receptor antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), Vol. 6, No. 4, p. 367-372	1, 2, 4-10, 13 12, 16
X A	Kevin T. Chapman, et al. "Inhibition of matrix metalloproteinase by N-carboxyalkyl peptides", J. Med. Chem. (1993), Vol. 36, No. 26, p. 4293-4301	1, 2, 4-10, 13 12, 16